

# 태아 프로그래밍: 자궁내성장지연에서의 간지질 대사에 대한 연구

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실

최 규 연

## Fetal Programming: Gender-specific Programmed Hepatic Lipid Dysregulation in Intrauterine Growth-Restricted Offspring

Gyu Yeon Choi, MD

*Department of Obstetrics and Gynecology,  
Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul Hospital, Seoul, Korea*

The 'fetal origins' hypothesis proposes that alterations in fetal nutrition and endocrine status result in developmental adaptations that permanently change structure, physiology and metabolism, thereby predisposing to cardiovascular, metabolic and endocrine disease in adult life. 'Programming' describes the process whereby a stimulus or insult during a critical period of development has lasting or lifelong effects. Experimental studies in animals have documented many examples of fetal programming, with recent studies showing that alterations in maternal nutrition can have long-term effects on the offspring that are relevance to human cardiovascular disease and metabolic syndrome. Recently, the rapid rise in incidence of metabolic syndrome in children and adolescents is well recognized. Metabolic syndrome is associated with a cluster of disorders, namely, obesity, insulin resistance, hypertension, and lipid abnormalities. Although the causes of the metabolic syndrome are manifold and complex, there is increasing evidence that intrauterine growth restricted (IUGR) newborn infants have an increased risk of the development of metabolic syndrome. In particular, low birth weight has been reported to be associated with an atherogenic lipid profile. Lipid metabolism has an important role in fetal development during the late stage of gestation, as lipid homeostasis is regulated primarily by the liver, we propose that hepatic structure and lipid content of low birth weight offspring would reflect a primary lipid dysfunction and whether these changes were gender specific.

**Key words:** Fetal programming, low birth weight, lipid metabolism

### 서 론

성인기의 건강이나 질병이 태아기나 초기 생애기의 발달 과정에 의해 영향을 받는다는 개념은 고대부터 인식되어져 왔다. 1975년 Dorner 등의 동물실험과 1977년 Forsdahl의 역학 연구에서 초기 생애 기간의 불량한 건강

상태가 성인이 되었을 때 건강 위험요인으로 작용한다는 내용을 발표하였다. 이들 연구를 시작으로 영국 역학자인 Barker에 의해서 태아 시기 동안 신체의 조직과 기관을 생성하는 결정적 시기 (critical period)에 모체가 충분하지 못한 영양 상태에 노출 되면 특정한 구조적, 생리적 대사에 영구적 영향을 주게 되어 태아시기부터 이미 프로그래밍된 변화가 출생 후 질환에 대한 감수성을 갖게 된다는 가설인 "Barker hypothesis"가 정립되었다.<sup>1</sup> 이 개념은 지속적으로 의학 연구에 적용되어 동물 및 역

접수일 : 2009. 6. 12.  
주관책임자 : 최규연  
E-mail : kychoi@hosp.sch.ac.kr

학 연구가 광범위하게 진행 되었으며 “태아 프로그래밍 (Fetal programming)” 또는 “성인질환의 태중기원 (Fetal origins of adult disease)” 개념으로 발전해 왔다. 즉, 태아기의 영양과 내분비 상태의 변화가 태아 조직과 기관 발생에 변화와 적응을 초래하여 장기의 구조와 생리, 대사 기능을 영구적으로 변화시키게 되고 이들 자극이나 손상이 지속되어 평생 동안 영향을 미치게 되어,<sup>2,3</sup> 이로 인해 성인기에 심혈관계 질환, 대사질환, 내분비 이상이 발생하게 된다는 것이다.

1980년대 후반부터 1990년대에 걸쳐 Barker 등<sup>4,6</sup>은 저출생체중아가 성인기 비만, 당뇨, 심혈관계 질환의 의미 있는 예측인자임을 증명함으로써 대사성 증후군의 프로그래밍을 역학적 조사를 통해 입증 하였다. 이후로도 저출생체중아들에서의 성인기 대사성 증후군의 빈도 증가는 반복적으로 발표되고 있으며 전 세계적으로도 많은 연구를 통해 확인 되었다.<sup>7-9</sup> 대사성증후군의 급격한 증가 추세를 설명하기 위한 가설들은 출생 후 증가된 음식 섭취 경향과 감소된 에너지 소모와 관련한 작업습관행태 변화 등을 포함하여 여러 가지가 제안 되었다. 이들 관련 요인 중 임신 중 모체의 영양 섭취와 성인기의 비만, 질병 등과의 관련성이 주목 받은 것은 20세기 들어서이다. 이 시기에 서구식 고지방 식사 습관 (western high-fat diet)이 보편화 되었으며 이로 인해 인간들은 성장 과정 중 충분한 영양 섭취와 무제한적인 식습관 행태에 노출되면 이와 같은 영양 섭취 변화가 성인기에 나타나는 다양한 질병과 연관성이 있음을 입증하는 계기가 되었다.

대사성 증후군은 과거에는 X증후군 혹은 인슐린 저항성 증후군으로 혼용되어 불리던 질환으로 복부비만, 당뇨병, 내당능 장애, 고혈압 및 고지혈증과 같은 지질 대사 이상 등이 동반되어 나타나는 증후군을 말하며 사망률과도 밀접한 연관성이 있다.<sup>10</sup> 미국 내에서의 대사성 증후군의 환자 수는 점차 증가 추세이며 미국 성인의 65% 에서 과잉 체중을 보이며 31% 정도가 비만이며 소아 비만도 무려 20% 정도를 차지하고 있다. 저출생체중아가 출생 후 성장 과정 중 보이는 급속한 체중 증가와 태아 프로그래밍 기전과 관련되어 자궁내에서의 저영양

상태가 혈압, 지질 대사, 포도당에 대한 인슐린의 반응, 그 외의 다른 내분비와 면역기능의 지속적인 변화를 초래하여 결과적으로 성인기의 질병 증가를 유발 시키는 결과는 서구인 뿐만 아니라 아시아인 에서도 비슷한 양상으로 보고되고 있다.<sup>11,12</sup> 본 종설에서는 역학조사 및 동물 실험을 통한 임신 중 모체의 영양결핍 상태로 인한 자궁내태아발육부전 자손들이 성인기가 되어서 직면하게 되는 여러 성인기 질병과의 관련성과 프로그래밍 기전을 검토하고 특히 동물 실험 연구인 임신 중 저영양 상태의 지질대사이상의 프로그래밍 기전과 성별 특이적인 차이에 대해 알아보려고 한다.

## 본 론

### Evidence for Fetal Programming

자궁내발육부전 태아가 성인기의 질환과 관련이 있음은 여러 연구를 통해 입증되었으며, 대표적인 역학연구는 1944~1945년 사이의 독일 기근 시기동안 출생한 신생아를 대상으로 한 연구로, 이 기간 동안 모체는 극심한 기근에 노출되었으며 이때 출생한 저출생체중아들에서 이들이 성인기에 비만, 인슐린 저항성, 고혈압 그리고 관상동맥 심질환의 빈도가 증가됨을 확인하였다.<sup>13</sup> 또 다른 대표적인 연구는 Hertfordshire에서 태어난 16,000명의 남여를 대상으로 한 연구로, 1911~1930년 동안 출생 시부터 추적 관찰 결과 관상 동맥 심장 질환에 의한 사망률이 출생체중이 낮은 군과 높은 군 간에 두 배의 차이가 있음을 확인 하였다.<sup>14</sup> Barker 등<sup>4</sup>은 태아 프로그래밍과 연관된 성인기 질환의 여러 주요한 변화를 조사 하였는데, 인슐린 저항성, 고혈압, 혈청 저밀도지방단백과 피브리노겐 농도의 증가를 포함한 대사증후군의 특징들이, 출생체중이 가장 낮은 군에서 높았으며, 현재의 체질량지수를 보정한 후의 대사 증후군의 교차비도 18배가 높았다고 하였다.

Desai 등<sup>15-17</sup>은 동물실험을 통해 임신 후반기에 50% 식이섭취를 제한한 경우 저체중자손을 출산하였으며 이들 자손들에서 혈청 렙틴 (leptin)의 감소와 그렐린 (gherkin)

의 증가를 확인하였으며, 또한 출생 후 정상적인 식사를 한 어미 쥐로부터 수유를 하게하고 성장 기간 동안 임의의 식사를 제공한 경우, 남·여 자손 모두에서 비만, 고혈압, 내당능장애와 연관이 있었으며 혈청 렙틴, 인슐린, 중성지방이 증가하였다고 발표하였다.

## Programming in Fetal Life: Animal Studies

### Manipulations of diet in pregnancy

출생 전 태아기 영양상태가 성인기질병에 영향을 미치는 프로그래밍을 알아보기 위한 여러 동물실험 방법들이 진행되었다. 가장 선호되는 영양 조작 방법은 임신이나 수유 중 음식 섭취를 제한시키는 방법인 “global nutrient restriction model”이며 이 모델은 태아의 성장을 제한시켜 저출생체중아/자궁내태아발육부전 자손을 출산하게 하는 방법이다.<sup>18</sup> 다른 영양 조작 방법으로는 다량영양소 (macronutrient)의 과잉 공급,<sup>19,20</sup> 다량영양소 제한과 특정 미량영양소 (micronutrient)의 제한<sup>21-23</sup> 등의 방법이 흔히 사용되고 있다. 일반적인 연구 대상 동물은 쥐, 생쥐, guinea pig들이며, 임신 중 저영양식으로 모체를 섭취시킬 경우 어떤 형태의 저영양 상태이든지 간에 일관되게 혈압이 상승함을 확인 할 수 있었다.<sup>24</sup> 양을 이용한 동물 실험에서도 심혈관계이상<sup>25</sup>과 내당능장애와 인슐린 저항성과 같은 이상 소견도 확인 되었다.<sup>26</sup>

모체의 임신 중 영양 섭취 정도에 따른 영양 공급의 불균형을 유발시키는 다양한 영양 조작 방법 연구에서 관찰되는 고혈압 발생에 있어서 프로그래밍 기전이 가장 현저하게 작용하는 것으로 보이는 성인기 질병은 고혈압 발생의 증가였다. 그 예로, 임신 쥐에게 저단백 식이 (low-protein diet)로 양육 시 정상 식이를 한 쥐의 자손에 비해 혈압이 15~30 mmHg 가 높았으며,<sup>27</sup> 철분이 부족한 식이 (low-Fe diets)<sup>23</sup>로 양육되거나 포화지방이 높은 식이 (high-saturated-fat diet)<sup>28</sup>로 양육된 쥐들 또한 그들 자손의 혈압 상승과 관련이 있음이 확인 되었다. 이와 같이 다양한 형태의 영양 조작 방법으로 임신 중 양육된 경우, 영향을 미치는 정도의 차이는 식이 요법에 따라 달라질 수는 있지만, 임신 중 모체의 영양 상태에 따라

태아의 다양한 생리적, 구조적 변화에 영향을 주게 되며, 프로그래밍된 자극들이 결과적으로 성인기 질병 발생과 연관이 있음을 주장하고 있다.<sup>18</sup>

## Mechanisms of Nutritional Programming

### Tissue remodelling

태아의 발달과정 중에 가해지는 해로운 상황이 조직의 변화를 유발 시키며 결과적으로 태아의 생리, 대사, 건강에 영구적인 영향을 주게 된다. 조직 내의 세포 수나 세포종류의 변화는 각 기관의 기능에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면 신장의 주 기능 단위는 네프론으로 네프론 형성을 제한하는 요인들은 신장 기능을 손상시키게 되며 혈압을 상승시켜 결국 신부전을 유발하게 된다.<sup>29</sup> 저단백 식이 프로그래밍 모델의 경우 출생 후 신장 크기는 영향을 받지 않지만 네프론 수는 정상의 30% 정도까지 감소한다.<sup>30</sup> 이와 같은 장기 조직의 구조 변경 (tissue remodeling)은 중요한 발달 시기의 세포 증식이나 분화의 중단으로 인한 결과로서 조직 발달 시기동안 일어나는 영양결핍상태가 비가역적 조직 변화와 같은 결과를 초래함을 알 수 있다. 이와 같은 조직의 리모델링은 세포수와 종류의 변화를 통해 특정 기능에 변화를 줄 뿐만 아니라 조직 내에서 유전자의 발현에도 영향을 줄 수 있으며, 중국에는 cell-cell signaling pathway 변화, 호르몬 생성 조절과 호르몬 신호에 반응하는 세포의 능력을 변화시켜 개체의 장래에까지 영구적인 영향을 주게 된다. 이들 현상을 잘 나타내 주는 예는 단백질 공급량의 변화에 따라 민감한 췌장의 내분비 기능의 변화를 보여주는 쥐 모델 연구로 저단백 식이 모델에서 췌장 islet 수와 크기 감소, 혈류 감소를 확인 할 수 있었으며, 이는 인슐린 생성과 포도당 항상성에 영향을 줄 수 있는 결과들이다.<sup>32,33</sup>

## Epigenetic Mechanism

모체의 영양 상태가 태아 유전자와 유전자 발현패턴 및 발현활성을 변화 시킬 수 있다는 연구가 최근 활발히

진행되고 있으며, DNA의 염기서열이 변하지 않더라도 유전자 기능이 변할 수 있으며 이 변화는 어버이로부터 자손에게 전해질 수 있다는 연구결과가 속속 발표되고 있다. 후성유전학 (Epigenetic)은 바로 이러한 현상, 즉 DNA 염기서열의 변화가 없이도 유전자 발현패턴 및 발현활성이 변화되고, 이것이 다음 세대로 유전되는 현상을 연구하는 새로운 영역의 학문으로, 이러한 epigenetic에 대한 연구는 DNA methylation과 Histon modification (chromatin remodeling)과 같은 기작들을 중심으로 진행되고 있다. 또한, 이러한 epigenetic 기작들은 DNA 염기상의 변화가 아님에도 불구하고, 고등생물의 유전체에서 유전자의 억제양상이 다음 세대로 계속 유전될 수 있다는 것이 그 특징이라 할 수 있다.<sup>34</sup> Epigenetic 결과를 매개하는 기전인 DNA methylation과 histone modification (acetylation and methylation)은 유전자 발현 변화를 유발시키는데 이는 자궁내태아발육부전 자손에서 후성유전학적 변이 (epigenetic change)가 hepatic insulin signaling,<sup>35</sup> 췌장의 beta cell development<sup>36</sup>에 관여하는 유전자에서 증명되었다.<sup>37</sup> 후성유전학적 변이는 또한 절약형질 (thrifty phenotype)의 세대 간 유전을 설명 할 수 있는데, 즉 자궁내태아발육부전 자손들이 정상적인 영양 상태의 모체에 의해 임신된 경우에도 insulin signaling과 포도당 대사에 있어 변화를 보였다는 연구가 이를 입증하고 있다.<sup>38</sup>

#### Gender-specific programmed hepatic lipid dysregulation in intrauterine growth-restricted offspring

소아와 청소년기의 대사성 증후군의 급격한 증가추세는 이미 잘 알려져 있는 사실이다.<sup>39,40</sup> 대사성 증후군은 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 지질대사이상이 동반되어 나타나는 증후군을 말하며, 다양한 장기들의 병리 해부학적 변화를 유발하는데 특히 간의 병변을 일으켜서 지방간 (fatty liver) 발생에 있어 중요한 역할을 하며<sup>41,42</sup> 자궁내태아발육부전과 성인기의 대사성증후군 발병 위험도 증가와의 관련성은 비만과 지질대사이상 뿐만 아니라 지방간과 염증과도 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

비록 대사성 증후군의 원인들이 다양하고 복잡한 기전에 의해 발생하나, 자궁내태아발육부전 자손에서 보이는 대사성 증후군 발생 위험도의 증가는 임신 중 모체의 영양 상태가 주요 원인으로 작용함을 알 수 있는 소견이다.<sup>14,42,43</sup> 특히 저출생체중아의 경우 동맥경화증 즉 중형성지질변인 (atherogenic lipid profile)의 변화와 관련이 있음이 보고되었다<sup>9,44-47</sup>

간의 지방형성 전사조절자 (lipogenic transcription factor)와 지질효소 (lipid enzyme)들은 지질 대사와 혈청 지질 농도를 조절하는데 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히, sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs)는 막성전사조절자군 (family of membrane-bound transcription factors)의 하나로 콜레스테롤과 지방산 항상성을 조절하는데 SREBP-1c는 특히 간의 지방형성을 조절하는 역할을 한다.<sup>48</sup> 즉, SREBP-1c의 활성은 지방산과 중성지방의 생합성에 관여하는 효소들의 유전자를 유도한다.<sup>49</sup>

Lipogenic fatty acid synthase (FAS)는 지방산의 신생합성에 작용하는 중요 효소로 인슐린과 포도당에 의해 발현된다.<sup>50</sup> 반면 lipolytic lipoprotein lipase (LPL)은 중성지방 가수분해 속도제어 (rate-limiting) 효소로, 중성지방과 지단백을 분해시켜 지방산화와 분해를 촉진시킨다. 쥐를 대상으로 한 연구에서 저자들은 태아기와 신생아기 동안 간 LPL은 정상적으로 발현되며 기아상태는 신생아기의 LPL활성도와 LPL mRNA 발현을 증가 시킨다고 하였다.<sup>51,52</sup> 지질대사의 항상성은 간이 주로 조절하므로 자궁내성장지연 자손들의 경우 간의 구조와 지질 함량이 주요한 지질 대사 이상을 반영할 것이라는 가설을 토대로 간 소엽 크기, 지질 함량, SREBP-1c 발현과 이의 downstream target인 FAS 발현 등을 연구한 논문을 검토하였다.

이 논문은 임신 중 25% 제한 식이로 양육한 후 출생 자손은 수유기 동안 충분한 식사를 공급받은 어미 쥐에게 양육을 시킨 모델을 실험 대상으로 하였으며 결과적으로 간의 구조적 변화와 지질 대사의 성별 특이적 차이를 보여 주었다. 임신 중반기 동안 모체의 중등도의 영양 결핍상태는 자궁내태아발육부전 자손을 출산하게 되

며 이들 자손들은 수유기 동안 충분한 영양 공급으로 인한 ‘따라잡기 성장 (catch-up growth)’을 보였으며 이는 정상적인 임신 중과 수유기 동안의 영양 공급으로 출생한 대조군 자손에서 보이는 체중과 동일한 성장을 보였다. 즉, 저출생체중아로 출생 후 정상적인 영양 상태로 양육되어 따라잡기 성장을 하여 정상체중으로 성장하는데, 이는 임신기간과 수유기간 모두 정상 식이를 했던 어미 쥐에게 양육시킨 교차양육 (cross-fostering) 모델에서 보이는 비만으로 성장한 경우와는 다른 결과임을 알 수 있었다.<sup>15</sup>

간의 해부학적 변화에 있어선 출생체중 감소에 비해선 상대적으로 간 무게가 적게 감소함을 알 수 있었다. 그러나 간의 구조적인 변화에 있어선 즉, 간 소엽 크기의 감소뿐만 아니라 잠정적인 지질대사이상의 장기적인 위험을 시사하는 소견을 확인 할 수 있었다. 간은 소엽으로 알려진 기능적 단위로 구성되어 있으며 지방산의 산화와 합성이 일어나는 대사구역 (metabolic zonation)이 구분되어 있는데,<sup>53,54</sup> 이는 출생 전, 후에 발생되며 질병이 발생 되는 경우 이 구역에서 작용하는 효소들의 유전자 발현이 교란된다.<sup>55</sup> 태아기의 영양조작방법 모델 연구에서 저단백 식이가 간조직과 기능의 remodeling, 즉 간세포 수, 종류 그리고 지질대사의 변화를 일으킴을 확인 하였다.<sup>56</sup>

간의 지질대사에 작용하는 여러 다양한 효소와 전사조절자 중 lipogenic pathway 발현에 관여하는 SREBP-1c와 FAS의 upregulation은 지질합성과 축적을 증가시키게 된다. 동시에 간의 중성지방과 콜레스테롤 증가도 확인되었으며 이는 비만과는 독립적인 소견으로 나타났으며, SREBP-1c 발현 증가는 특히 지방간과 관련이 있으며 비만에서는 보이지 않는 소견이었다.<sup>57</sup> 증가된 간의 lipogenesis에도 불구하고 혈장내의 지질함량의 변화가 없는 것은 간내 지질 축적으로 인한 현상으로 볼 수 있으며, 이는 지방간에서 관찰되는 정상적인 혈장내 지질함량과 유사하다. 간에서 혈액으로 중성지방 운송 역할을 하는 저밀도지질단백의 합성을 차단시킨 연구에서 보이

는 소견과 유사한 결과이다.<sup>58</sup> 즉, 간의 중성지방의 혈액으로의 이동을 방해하는 지단백의 감소가 자궁성장지연 수컷 쥐에서 간 내 지방축적을 유발하는 주 병태생리기전임을 알 수 있다. 간의 lipogenesis와 lipid accumulation rate의 증가는 대사성증후군의 특징적인 현상이며 비인슐린의존성 당뇨병이 있거나 당뇨 쥐 모델의 간에서도 특이적으로 관찰되고 있다.<sup>41,59</sup>

이 논문의 결과에서 영양결핍에 따른 자손들의 성별 특이적 결과는 인간의 대사성 증후군에서 보이는 남성의 성인병 증가가 호발되는 경향과 같은 결과임을 알 수 있다. 또한 지방 축적 경향이 남·여간 차이를 보이는 현상은 대사성 증후군의 성별 특이적 병태생리 기전에 의한 결과임을 고려 할 수 있다.<sup>60</sup> 성별간의 다른 반응을 보이는 원인은 알려져 있지 않지만 이전 연구들에서 발달기간 동안의 영양결핍상태에 대한 반응이 남성이 더 취약하며 또한 이런 현상들로 인해 남성의 성장 속도가 좀 더 빠르게 진행되는 것이라고 하였다.

Barker 등<sup>61</sup>은 임신 후반기 동안 영양결핍상태로 저출생체중아로 출생 시, 특히 간의 지질 대사 변화로 인해 콜레스테롤 대사 변화가 영구적으로 성인기까지 지속된다고 하였다. 50%의 영양결핍모델 연구에서도 혈청 중성지방의 변화는 보였으나 콜레스테롤 수치의 변화는 없는 결과<sup>15</sup>와 마찬가지로 이 연구에서도 정상적인 혈청 콜레스테롤 수치를 보였는데 이는 출생체중과 혈액의 총 콜레스테롤 변화와는 관련이 없다는 Dutch famine 연구<sup>62</sup>와 일치하는 결과로 임신 기간 중 특정 지질 대사 프로그래밍 기전이 작용함을 시사하는 결과로 볼 수 있다. 결론적으로, 자궁내태아발육부전으로 인한 태아의 체중 감소나 장기의 변화가 출생 후 정상으로 회복 되었다 하더라도 기능이나 구조의 완전한 회복을 보이는 것은 아님을 확인 하였으며, 증가된 간의 중성지방과 콜레스테롤은 SREBP-1c와 FAS의 upregulation과 관련 있으며 이는 증가된 간지방합성 경향을 보여주며 지질대사이상의 기본적인 기전이 적어도 일부는 간 구조의 변화를 통해 매개되는 것임을 보여 주고 있다.

## 결 론

자궁내태아발육부전은 동물 실험과 역학조사 등에서, 특히 출생 후에 과도한 영양과 열량이 공급되는 서구 사회의 경우, 비만, 고혈압, 제2형 당뇨병과 관련이 있음이 증명 되었다. 이는 성인기의 건강을 위협하는 가장 위험한 요인이며 전 세계적으로 증가 추세에 있는 대표적인 주요 사망 원인이다.

저출생체중아와 대사성 증후군 발생과의 연관성은 오래 전부터 반복적으로 밝혀져 왔으며, 지난 세기 동안 전체적으로 관찰되는 변화인 시골 인구의 도시이주 증가, 현저한 식이 변화, 비만 증가와 상관관계가 있음이 입증 되었다. 이런 현상으로 볼 때 태아 프로그래밍과 절약형 가설에 입각한 기전은 인간이 오래 생존하는데 도움이 되지 않고 오히려 출생 후 일시적인 기간 동안만 유해한 자궁내환경에 적응된 태아에게 이로운 생존 방식을 제공하는 것으로 해석할 수 있다. 즉 자궁내 영양 결핍과 같은 환경은 이에 맞는 개체로 프로그래밍 하지만 이들 프로그래밍이 정상적인 환경 하에선 오히려 적응성이 없는 상황이 됨을 의미한다.

출생 시의 태아 크기와 마름 정도의 변화가 일생을 통한 건강에 영향을 미친다는 여러 연구 결과들의 입증으로 최근 태아 발달의 조절에 대한 재평가를 고무시키게 되었다. 임신 중인 여성의 다양한 식이 섭취 행태와 체형이 태아의 성인기의 심혈관계 질환의 위험요인과 관상동맥 심장질환의 유병률과 관련이 있다는 최근의 연구결과들에 의해 기근과 같은 극심한 환경을 제외하고는 모체의 영양 상태의 변화가 태아에게는 거의 영향을 미치지 않는다는 시각이 도전 받고 있다. 해로운 자궁내 환경의 영향이 장기간에 걸쳐 작용함은 역학적 연구 결과로 입증되었을 뿐만 아니라 분자생물학적 단위의 이해로까지 광범위하게 적용되고 있다. 태아가 제한된 영양 공급에 어떻게 적응하는지, 이들 적응이 어떻게 신체 구조와 생리적인 작용을 프로그램 시키는지, 영양소와 호르몬이 분자구조 기전에 의해 어떻게 유전자 발현을 변화시키는지에 대해 정의를 내릴 필요가 있으며, 또한 태아성장궤도를 규정짓고 태아에게 전달되는 영양소

와 산소의 모체태반이동에 영향을 줄 수 있는 여러 요인들의 확립이 향후 요구되는 과제이다. 이처럼 태아기 때부터 성인질환이 유래한다는 태아프로그래밍은 임신 중에 저체중아의 적극적인 치료로 성인질환의 다수를 예방할 수 있다는 것을 시사해 줌으로써 최근에 직면하고 있는 고령화 시대와 함께 성인병의 증가 추세에 직면하여 매우 중요한 관심사가 되고 있다. 성인기 질환의 태아기원에 대한 역학 연구는 그동안 성인에서 주로 행해졌으므로, 출생부터 성인기까지를 이어주는 소아기 단계에서의 질환 감수성과의 역학연구도 필요하리라 생각된다. 즉, 임상적, 역학적 연구와 동물 실험 간의 상호 전략적 연구가 수행되어야 할 것이며, 현재의 태아의 건강 뿐만 아니라 이후에도 지속적으로 부정적인 영향을 주는 태아 프로그래밍의 역할과 기전에 대한 이해와 연구는 중요한 학문적 가치를 가진다고 본다. 최근 미국 농무부 (United states department of agriculture)와 UNICEF에서 정리된 협의에서 사춘기 소녀와 임신부들의 영양상태의 개선이 저출생체중아와 이와 관련된 성인기 질병 유병률을 감소시키는 주안점이 될 것이라고 하였다. 여성이 임신 전과 임신 중의 영양 상태와 식습관에 따른 신체 구성이 태아성장 뿐만 아니라 출생 후 미래의 건강을 결정하는데 있어 중요한 역할을 한다면 여성들에게 최적의 자궁내 환경을 제공하기 위한 다양한 방법들에 대한 정보제공과 인식의 변화를 도모하는 노력이 요구되며, 마지막으로 이와 같은 노력이 성인기 질병의 감소와 건강의 불평등을 감소시키는 역할을 할 수 있을 것으로 기대한다.

## 참고문헌

1. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Lond) 1998; 95: 115-28.
2. Lucas A. Programming by early nutrition in man. Ciba Found Symp 1991; 156: 38-50; discussion 50-5.
3. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. Arch Dis Child 1994; 71: 288-90.
4. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993; 36: 62-7.

5. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
6. Barker DJP. Mothers, Babies and Health in Later life. London: Churchill Livingstone, 1998.
7. Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1997; 72: 329-48.
8. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr* 2005; 1: 130-41.
9. Ross MG, Desai M. Gestational programming: population survival effects of drought and famine during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R25-33.
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
11. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2146-8.
12. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 322-7; quiz 466-7.
13. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307: 1519-24.
14. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
15. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R91-6.
16. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. The timing of nutrient restriction during rat pregnancy/lactation alters metabolic syndrome phenotype. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 555.e1-555.e7.
17. Desai M, Babu J, Ross MG. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R2306-14.
18. Woodall SM, Johnston BM, Breier BH, Gluckman PD. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res* 1996; 40: 438-43.
19. Daenzer M, Ortmann S, Klaus S, Metges CC. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nutr* 2002; 132: 142-4.
20. Khan IY, Taylor PD, Dekou V, Seed PT, Lakasing L, Graham D, et al. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 2003; 41: 168-75.
21. Beach RS, Gershwin ME, Hurley LS. Gestational zinc deprivation in mice: persistence of immunodeficiency for three generations. *Science* 1982; 218: 469-71.
22. Bergel E, Belizán JM. A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats. *BJOG* 2002; 109: 540-5.
23. Gambling L, Dunford S, Wallace DI, Zuur G, Solanky N, Srai SK, et al. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat. *J Physiol* 2003; 552(Pt 2): 603-10.
24. Langley-Evans SC, Editor. Fetal Nutrition and Adult Disease: Programming of chronic disease through fetal exposure to undernutrition. CABI; Wallingford, Oxon.: 2004a. Experimental models of hypertension and cardiovascular disease; p.129-156.
25. Gopalakrishnan GS, Gardner DS, Rhind SM, Rae MT, Kyle CE, Brooks AN, et al. Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R12-20.
26. Reusens B, Kalbe L, Remacle C. Programming of diabetes: experimental models. In: Langley-Evans, SC. editor. Fetal Nutrition and Adult Disease: Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition. CABI; Wallingford, Oxon; 2004. p.171-94.
27. Langley-Evans SC, Welham SJ, Sherman RC, Jackson AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 607-15.
28. Khan IY, Taylor PD, Dekou V, Seed PT, Lakasing L, Graham D, et al. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 2003; 41: 168-75.
29. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S30-4.
30. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J Nephrol* 2001; 14: 327-31.
31. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 2001; 142: 2841-53.
32. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990; 57: 107-18.
33. Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C, Hoet JJ. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 115-20.
34. Ardila A, Matute E, Inozemtseva OV. Progressive agraphia, acalculia, and anomia: a single case report. *Appl Neuropsychol* 2003; 10: 205-14.
35. Fu Q, McKnight RA, Yu X, Callaway CW, Lane RH. Growth retardation alters the epigenetic characteristics of hepatic dual specificity phosphatase 5. *FASEB J* 2006; 20: 2127-9.
36. Park J, Suponitsky-Kroyter I, Niu H, et al. Epigenetic silencing of Pdx-1 in growth retarded (IUGR) rats. *Pediatr Res*. In press 2008.
37. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005; 135: 1382-6.
38. Thamocharan M, Garg M, Oak S, Rogers LM, Pan G, Sangiorgi F,

- at al. Transgenerational inheritance of the insulin-resistant phenotype in embryo-transferred intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1270-9.
39. Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents-the next epidemic?. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 297-306.
  40. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 405-19.
  41. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193-8.
  42. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med* 2007; 24: 1-6.
  43. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193-8.
  44. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311-7.
  45. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185 (1-2): 93-8.
  46. Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, Lucas A, Hales CN. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 331-5.
  47. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Permanent reduction in heart and kidney organ growth in offspring of undernourished rat dams. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3 Pt 2): 1224-32.
  48. Zuck D. Force during laryngoscopy. *Anaesthesia* 1997; 52: 1018.
  49. Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr* 1996; 76: 591-603.
  50. Shimomura I, Bashmakov Y, Ikemoto S, Horton JD, Brown MS, Goldstein JL. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13656-61.
  51. Kim JB, Sarraf P, Wright M, Yao KM, Mueller E, Solanes G, at al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest* 1998; 101: 1-9.
  52. Evert M, Schneider-Stock R, Dombrowski F. Overexpression of fatty acid synthase in chemically and hormonally induced hepatocarcinogenesis of the rat. *Lab Invest* 2005; 85: 99-108.
  53. Jungermann K. Functional heterogeneity of periportal and perivenous hepatocytes. *Enzyme* 1986; 35: 161-80.
  54. Guzmán M, Castro J. Zonation of fatty acid metabolism in rat liver. *Biochem J* 1989; 264: 107-13.
  55. Katz NR. Metabolic heterogeneity of hepatocytes across the liver acinus. *J Nutr* 1992; 122 (3 Suppl): 843-9.
  56. Desai M, Byrne CD, Zhang J, Petry CJ, Lucas A, Hales CN. Programming of hepatic insulin-sensitive enzymes in offspring of rat dams fed a protein-restricted diet. *Am J Physiol* 1997; 272 (5 Pt 1): G1083-90.
  57. Horton JD, Shimomura I, Ikemoto S, Bashmakov Y, Hammer RE. Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver. *J Biol Chem* 2003; 278: 36652-60.
  58. Fredrickson DS, Levy RI, Less RS. Fat transport in lipoproteins: and integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl Med* 1967; 276: 273-81.
  59. Bridgen ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1443-50.
  60. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 136-47.
  61. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307: 1524-7.
  62. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1101-6.

## 「국문초록」

태아기원 가설은 태아기의 영양과 내분비상태의 변화가 태아 조직이나 기관 발생 과정에 변화와 적응을 초래하여 장기의 구조와 생리, 대사기능을 영구적으로 변화시키고, 이들 자극이나 손상이 지속되어 평생 동안 영향을 미치게 되어 이로 인해 성인기에 심혈관계질환, 대사질환, 내분비 이상이 발생한다는 개념이다. 이와 같은 프로그래밍 과정은 특히 저체중출생아들에서 성인기의 대사성 증후군 발생의 증가뿐만 아니라 지질대사이상과 관련된 심혈관계 질환 발병 증가에 관여하는 것으로 알려져 있다. 대사성 증후군은 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 지질대사이상이 동반되어 나타나는 증후군으로 최근에는 소아와 청소년기에서도 급격한 증가추세를 보이고 있다. 태아의 발달과 성장에 있어서 중요한 역할을 하는 지질대사는 주로 간에서 조절되는 것으로 알려져 있다. 태아기 발달 기간 중 프로그래밍된 지질대사이상의 영향이 저체중출생아 뿐만 아니라 성인기의 대사성 증후군 발병에 관여하는 기전에 대한 이해와 성별 간 특이적 작용에 대해 알아보도록 한다.

**중심 단어:** 태아 프로그래밍, 저체중출생아, 지질대사