

한국인 자간전증 임부의 Apolipoprotein E 유전자의 다형성 분석

인제대학교 의과대학 산부인과학교실

조용균·고지경·이철만·최 훈·김복린

Analysis of Apolipoprotein E Polymorphism in Korean Women with Preeclampsia

Yong Kyoon Cho, M.D., Ji Kyung Ko, M.D., Chul Min Lee, M.D., Hoon Choi, M.D.,
Bok Rin Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Inje University,
Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea*

Objective: This study was undertaken to investigate the correlation between the development of preeclampsia and frequencies of Apo E genotypes and alleles.

Methods: Blood samples were drawn from 122 healthy pregnant women and 27 mild and 62 severe cases of preeclampsia. Genomic DNA was isolated from whole blood and the Apo E allele was determined by polymerase chain reaction.

Results: The frequencies of the apo E2, E3 and E4 allele were as follows: 5.6%, 83.3%, and 11.1% in women with mild preeclampsia, 5.6%, 85.5%, 8.9% in women with severe preeclampsia, 4.9%, 86.9%, 8.2% in normal controls (p -value > 0.05). None of the Apo E genotypes was associated with preeclampsia.

Conclusion: There is no statistical difference in the distribution of Apo E alleles between Korean preeclamptic women and controls, and this suggest that Apo E polymorphism does not play a major role in the development of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, Apolipoprotein E, Polymorphism, Genotype

서 론

자간전증은 임신 중 호발하는 질병이며 또한 임상적으로 임부 및 태아에 중요한 영향을 미치는 데도 불구하고 원인은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 하지만 대부분의 연구자들이 다인자성 질환으로 이해하고 있으며 따라서 유전적 요인과 환경적 요인이 함께 자간전증의

발생에 영향을 미칠 것으로 생각하고 있다. 그 중에서도 태반의 허혈성, 산화 스트레스, 면역학적 불균형, 유전적 요인 등이 가능성이 높은 것으로 제시되고 있다.²

자간전증의 현저한 두 가지 병리학적 소견으로는 자궁에서 정상적으로 일어나는 나선 동맥의 개형(remodeling)이 일어나지 않는 것과 급성 동맥경화가 있다. 자궁 내 혈관은 임신 초기부터 두꺼운 근육층을 가진 혈관이 늘어나고 얇아지는 과정을 거쳐 태아에게 필요한 영양소와 산소를 충분히 공급할 수 있게 변형이 된다. 이것은 혈관내 영양모세포(endovascular trophoblast)가

접수일 : 2006. 1. 20.
주관책임자 : 조용균

* 본 논문은 2004년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

나선동맥(spiral artery)의 내막을 따라 증식하면서 일어나게 된다. 그러나 자간전증 임부에서는 이러한 생리적 변화가 정상적으로 일어나지 않고 두꺼운 근육질의 혈관이 그대로 유지되면서 수도 제한적으로 늘어나게 되어 자궁-태반 혈류의 상대적인 감소가 일어나게 된다.^{3,4} 나선 동맥에서 일어나는 또 다른 병리학적 변화는 혈관 내피세포가 파괴되고 내피세포 밑에 혈장내 단백, myointimal 세포내에 lipid, lipid-laden macrophage가 침착하여 혈관의 내경을 좁게 만드는 것이다.⁴ 정상 임신에서도 triglyceride (TG)와 TG가 풍부한 VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein)이 증가하며 특히 자간전증 임부에서는 이러한 현상이 항진되어 동맥경화가 된다고 보고되어 있다.^{5,6} 또한 이러한 atherogenic lipoprotein이 자간전증에서 증가되었을 뿐만 아니라 중증일 경우 더 심한 양상을 보였다.⁷ Murata 등⁸은 자간전증 임부의 태반에서 VLDL과 LDL 수용체가 비정상적으로 매우 낮음을 보고하였으며 아마도 이러한 수용체들도 자간전증의 발생에 영향을 미칠 것으로 생각하고 있다. 고지혈증(hyperlipidemia)에 의한 lipoprotein particle의 축적이 내막세포의 기능 부전을 일으키는데 기여한다는 보고도 있다.⁹ 이러한 변화는 자간전증 발생에 지질대사 이상이 관여할 것이라는 사실을 시사하고 있다.

지질 운반(transport)과 lipoprotein 대사에서 apolipoprotein은 중요한 역할을 한다. Apolipoprotein이란 lipoprotein의 표면에 부착되는 단백질로서 지금까지 여러 종류가 밝혀져 있으며 그 중에서도 LDL receptor 및 LDL related receptor에 작용한다고 알려진 Apo E가 많은 주목을 받고 있다. 또한 Apo E가 태반에서 만들어지며 자간전증 임부의 태반에서 Apo E receptor가 감소되어 있다는 보고가 있다.¹⁰ Apo E에는 세 가지 대표적인 다형성증이 있으며 각각의 분자유전학적 염기서열의 차이가 기능에 영향을 미친다고 알려져 있다.

Apo E의 다형성증과 자간전증과의 관련성을 연구한 논문들은 국내뿐만 아니라 국외에도 많이 발표되지는 않았다. Nagy 등¹¹은 Apo E의 대립유전자의 빈도가 중증 자간전증 임부에서 다른 군에 비하여 유의하게 차이가 있음을 보여 Apo E 다형성증이 자간전증의 발생

과 관련이 있다는 연구 결과를 보고한 바 있다. 그 이후 Makkonen N 등,¹² Francoual 등¹³은 자간전증 임부를 대상으로 한 연구에서 다형성증에 따른 차이를 발견하지 못하였다. Chikosi 등¹⁴도 유전형에 따른 차이를 보이지는 못했지만 E₂/E₂ 유전형이 주산기 사망율과 의미 있는 연관성을 보였다고 보고하였다.

그러나 지금까지의 연구는 다양한 인종을 대상으로 상이한 결과를 보여 Apo E 다형성증과 자간전증 발생과의 관련성에 대하여는 아직 충분한 결론이 내려지지 않은 상태이다. 따라서 본 연구에서는 한국인에서 Apo E 다형성이 자간전증의 발생과 연관성이 있는 지를 알아보고자 본 연구를 시작하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 10월부터 2003년 3월까지 인제대학교 의과대학 상계백병원 산부인과에서 분만한 임부들 중 자간전증이 발생하였던 89예의 임부를 대상으로 하였다. 이중 경증의 자간전증 임부가 27예, 중증의 자간전증 임부는 62예였다. 연구 대상으로는 단태아를 분만했고 임신 20주 이상을 경과하여 분만한 경우만을 포함시켰으며 의무 기록에 누락되었거나 확인되지 않은 사상은 전화로 직접 연락하여 확인하였다. 분만횟수가 2회 이상인 경우에서 두 번 이상 자간전증이 발생했을 경우에는 자간전증이 빨리 확인된 경우를 포함시켰다. 대조군은 만삭에 단태아를 분만했으며 정상 혈압을 보였고 임신성 당뇨를 포함한 내과적 질환이 합병되지 않았던 122예의 임부로 하였다. 환자와 대조군의 산부인과 의무기록과 신생아의 소아과 의무기록을 열람하여 정리하였다.

2. 자간전증의 정의 및 중증 자간전증의 기준

임신 전에는 고혈압이 없었으나 임신 20주 이후에 처음으로 수축기 혈압 140 mmHg 이상 혹은 이완기 혈압 90 mmHg 이상을 보이면서 dipstick 소변내 알부민이 1+

이상으로 나왔거나 24시간 소변을 모아 측정하였을 경우는 300 mg/day 이상이면 자간전증으로 진단하였다. 모든 임부의 혈압은 분만후 12주까지 추적하여 정상이 되었음을 확인하였다.

중증의 자간전증은 이완기 혈압이 110 mmHg 이상이 었거나 우상복부 통증과 동반된 간효소수치가 정상의 두 배 이상 증가를 보이는 경우, 분명한 시야장애를 보이거나 안저검사에서 임신 중 고혈압과 동반된 부종의 소견이 확인된 경우, 확인할 수 있는 뚜렷한 원인 없이 지속적인 심한 두통이 있는 경우로 하였다. 또한 24시간 단백뇨가 5 g/day 이상이거나 적절한 수액을 공급함에도 불구하고 핏뇨(oliguria)가 지속되는 경우도 중증 자간전증으로 분류하였다. 기존의 신부전이 없으면서 혈청 크레아티닌 수치가 1.2 mg/dL 이상이거나 예전에 혈소판 감소증의 병력이 없이 진행되는 혈소판 감소증을 보이는 경우, 분만 후 재태주수에 따른 기준에 따라 10 percentile 자궁내 태아발육부전을 보인 경우도 포함하였으며, 임부에서 폐부종이 있는 경우도 중증 자간전증으로 정의하였다.

3. Apolipoprotein E 다형성증 검사

임부의 혈액은 전혈에서 pellet으로부터 얻은 후 -70℃에 보관하여 두었다. 임부의 DNA 추출은 the Puregene™ System (Gentra Systems, Inc., Research Triangle Park, NC)을 이용하여 분리하였다.

PCR은 바이오코아사에서 개발된 ApoE genotyping PCR kit (Bio-Core co., Seoul, Korea)를 사용하였다. 이 방법은 PCR mixturer 1과 mixturer 2가 있어 각각의 용액 15 µl와 kit에 포함된 ApoE PCR enzyme 0.5 µl 그리고 300 ng의 DNA를 넣고 PCR을 시행하였다. PCR은 95℃에서 5분간 denaturation을 시키고 95℃에서 1분, 64℃에서 1분, 72℃에서 1분 30초씩 35주기의 PCR을 하였다. Final extension은 72℃에서 5분간 시행하였고 각각의 검체에서 얻어진 결과는 2% agarose gel에서 40분간 전기 영동(electrophoresis)을 시켜 UV illuminator에서 ApoE PCR product를 확인하였다. PCR product의 band는 588 bp와

451 bp의 조합으로 결과를 판독하였다(Fig. 1).

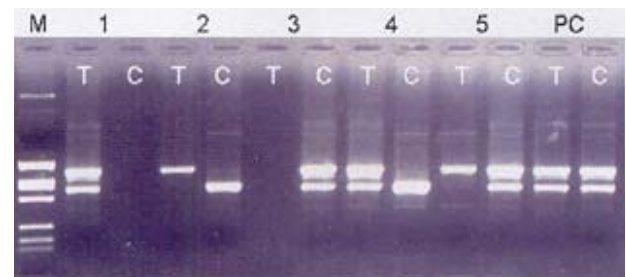


Fig. 1. Electrophoresis of ApoE PCR product.

M: Biocore size marker, 1: 2/2 type, 2: 3/3 type, 3: 4/4 type, 4: 2/3 type, 5: 3/4 type, 6: 2/4 type (positive control)

4. 통계적 분석

SPSS Windows version 10.0을 이용하여 Chi-square test와 One-way ANOVA를 각각의 경우에 따라 적용하였으며 Post-hoc analysis는 Bonferroni 방법을 사용하였다. 유의수준은 P -value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 질환군별 특성

1) 임부의 나이

경증 및 중증 자간전증 임부와 대조군의 나이는 세군 사이에 의미있는 차이가 없었다.

2) 미산부(nullipara)의 분포

대조군에서 경증 자간전증과 중증 자간전증에 비하여 미산부가 의미있게 적게 포함되어 있었다(각각, $\chi^2=13.155$, $p<0.0001$, $\chi^2=9.760$, $p<0.002$).

3) 분만주수

분만 주수를 one-way ANOVA로 분석한 결과 세군 사이에 차이가 있는 것으로 나와 세군에 대한 Bonferroni 검정법을 이용한 multiple comparison을 한 결과 중증 자간

전증군에서 대조군과 경증 자간전증군에 비하여 분만주수가 짧은 것으로 나타났다.

4) 출생시 체중

출생시 체중도 세군 사이에 차이가 있는 것으로 나와($F=78.305$, $p<0.0001$) 세군에 대한 Bonferroni 검정법을 이용한 결과 중증 자간전증 임부에서 출생한 신생아의 체중이 대조군과 경증 자간전증 임부에서 태어난 신생아에 비하여 유의하게 감소되어 있었다(Table 1).

2. Apolipoprotein 유전자의 다형성증 (polymorphism) 분석

경증 자간전증 및 중증 자간전증 임부와 대조군의 Apo E의 다형성증을 알아보기 위하여 6가지 형태의 유전자형(genotype)과 세 가지의 대립유전자(allele) 분포를 살펴보았다.

1) 미산부와 초산부, 경산부 모두를 포함한 분석

Table 1. Demographic and obstetric characteristics

	Preeclampsia (n=89)		Controls (n=122)	p-value
	Mild (n=27)	Severe (n=62)		
Maternal age (years)	30.6±4.9	31.0±3.9	30.6±4.0	n.s.
Nulliparous	23 (85.2%)	44 (71.0%)	57 (47.1%)	
Gestational age at delivery (weeks)*	39.4±1.7	35.3±3.5	39.5±1.2	<0.0001
Birth weight (grams)*	3292.6±442.6	2193.4±928.7	3354.9±399.8	<0.0001

* one-way ANOVA analysis, * Bonferroni testing

Values are the mean±standard error of the mean

Table 2. Frequencies of apoprotein E allele and genotypes in the preeclamptic women and controls

	Preeclampsia (n= 89)		Controls (n=122)	p-value
	Mild (n=27)	Severe (n=62)		
Genotype frequencies				
2/2	0	0	0	
2/3	3 (11.1%)	7 (11.3%)	11 (9.0%)	
2/4	0	0	1 (0.8%)	
3/3	18 (66.7%)	45 (72.6%)	93 (76.2%)	
3/4	6 (22.2%)	9 (14.5%)	15 (12.3%)	
4/4	0	1 (1.6%)	2 (1.6%)	
Allele frequencies				
ε2	3 (5.6%)	7 (5.6%)	12 (4.9%)	n.s. *
ε3	45 (83.3%)	106 (85.5%)	212 (86.9%)	n.s. *
ε4	6 (11.1%)	11 (8.9%)	20 (8.2%)	n.s. *

*n.s.: not significant

가장 많은 유전자형은 3/3 유전자형으로 각 군에 따라 약간의 차이는 있었지만 67-76% 정도를 차지하고 있었으며 2/2 유전자형은 한명도 관찰되지 않았다. 대립 유전자를 비교한 결과 ϵ 3 대립유전자가 가장 많았으며 경증 자간전증, 중증 자간전증, 대조군의 순서로 많았다. 본 연구에서 ϵ 4의 경우는 대조군에서 가장 낮고, 경증 자간전증 임부군에서 가장 높았으며 중증 자간전증 임부군은 그 중간을 차지하였다. 그러나 각각의 대립유전자의 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

2) 미산부에 대한 분석

초산부 및 경산부를 제외하고 미산부만을 대상으로 분석한 결과에서도 유사한 연구 결과를 얻었다. 대립유전자의 분포가 경증 및 중증 자간전증이 있는 임부에서 대조군과 비교한 결과 ϵ 4 대립유전자가 상대적으로 더 많았다. 그러나 경증과 중증 자간전증 임부를 한 군으로 하고 대조군과 비교를 한 경우에는 유의한 결과를 얻지 못했다(Table 3).

고 찰

미국에서 자간전증의 발생률에 대한 연구는 자간전증 예방을 위해 저용량 아스피린 투여 연구인 Maternal-fetal medicine network trial의 결과로 얻어진 결과에 따르면 자간전증은 약 6.3% (94/1500)에서 발생하였으며 일시적 고혈압(transient hypertension)은 5.9%의 빈도를 보였다. 이전에 만성고혈압이나 당뇨가 있었던 경우는 제외하였으며 임신전 혈압이 135/85 mmHg 이상인 임부도 역시 제외하였다. Safas 등이 의무기록을 분석한 연구 결과에 따르면 자간전증은 2.6%, 자간증은 0.06%에서 발생했다고 보고하였다. 그러나 발생율을 비교할 때는 다음과 같은 점에 유의하여 확인하여야 한다. 먼저 임신 중 고혈압 질환에 대한 기준이 다르기 때문에 상이한 결과를 보일 수 있다. 둘째로는 시기적, 지역적인 차이에 따라 상이한 결과를 보일 수 있으며 마지막으로 만성 고혈압(chronic hypertension)이 임신 중 처음으로 나타났을 경우 자간전증(preeclampsia)과 구별이 되지 않아 잘못 분류될 수 있다.

Table 3. Frequencies of apoprotein E allele and genotypes in the preeclamptic women and controls among nulliparous women

	Preeclampsia (n= 89)		Controls (n=57)	<i>p</i> -value
	Mild (n=23)	Severe (n=44)		
Genotype frequencies				
2/2	0	0	0	
2/3	2 (8.7%)	5 (11.4%)	6 (10.5%)	
2/4	0	0	0	
3/3	15 (65.2%)	30 (68.2%)	43 (75.4%)	
3/4	6 (26.1%)	8 (18.2%)	8 (14.0%)	
4/4	0	1 (2.3%)	0	
Allele frequencies				
ε2	2 (4.3%)	5 (5.7%)	6 (5.3%)	n.s.*
ε3	38 (82.6%)	73 (83.0%)	100 (87.7%)	n.s.*
ε4	6 (13.0%)	10 (11.4%)	8 (7.0%)	n.s.*

*n.s.: not significant

지금까지 임신 중 고혈압 질환은 다양한 분류법이 제시되어 실제 연구 결과를 비교하기 어려운 실정이었으나 최근에 미국 국립보건원(National Institute of Health, NIH)에서 지원한 National High Blood Pressure Education Working Group에서 새로운 분류가 제시되어 널리 쓰이게 되었고 동일한 기준을 가지고 연구를 하여 서로의 정보를 공유할 수 있는 계기가 되었다.¹

혈관 내막 기능 부전이란 면역학적 원인에 의하여 자궁내 나선동맥(spiral artery)이 영양배세포(trophoblast)로의 발달이 억제되어 자궁-태반 관류(uteroplacental perfusion)가 정상적으로 일어나지 못하고 이로 인해 이차적으로 혈관내막을 활성화시키는 물질이 분비되어 임신성 고혈압의 임상양상인 전신적인 혈관내막세포의 기능부전이 생긴다는 주장으로 최근 이에 대한 증거가 점점 쌓여 가고 있다.²⁻¹⁵ 정상 혈관 내막은 응고를 촉진하고 혈압 상승물질에 대한 예민도를 높게 만든다. 둘째, 자간전증 발생에 유전적 요인이 관여할 것이라는 주장으로 특정 가족에서 집단적으로 발생한다는 보고가 있는 후 더욱 관심의 대상이 되었다. 초기의 연구들은 주로 자간전증이 아니라 자간증을 연구 대상으로 삼았다. 그 이유는 혈압의 측정은 약 100년 전부터, 소변에서 단백뇨를 발견할 수 있게 된 것은 약 150년 전부터 가능했기 때문이다. 1968년 Chesley 등¹⁶은 자간증이 생겼던 임부의 자매, 딸, 며느리들을 대상으로 연구하여 자매와 딸에서는 자간전증의 발생 빈도가 증가했지만 며느리에서는 그렇지 않았다는 결과를 발표했다. 이러한 연구들을 기초로 그 이후에 진행된 자간전증과 유전과의 관련성에 대한 연구의 효시가 되었다. 단일 유전자 질환이라는 보고도 있었는데 Cooper 등¹⁷은 자간전증이 상염색체 열성으로 유전되는 가계를 발견하여 보고한 바 있다. 고전적 의미의 유전학적 연구도 그다지 오래되지 않았지만 DNA 수준에서의 연구는 최근 10년 정도 전부터 본격적으로 시작되었음에도 불구하고 많은 업적을 발표하고 있다. Ward 등¹⁸은 안지오텐시노젠(angiotensinogen)의 235번째 아미노산이 메치오닌(methionine)에서 트레오닌(threonine)으로 바뀐 경우 임신성 고혈압이 많이 생긴다고 보고하여 임신성

고혈압과 유전자 변이와의 관계를 처음으로 제시하였으며 Dizon-Townson 등¹⁹은 Factor V Leiden 유전자에 돌연변이가 있을 경우 자간전증의 발생이 증가한다고 보고하였다. 그러나 이러한 다형성증이 임신성 고혈압의 발생과 직접 관련이 없다는 보고도 다수 있다. 면역학적 원인은 차단 항체(blocking antibody)의 이상으로 발생하거나 혹은 특정 조직적합성 항원 (histocompatibility antigen)을 가지고 있을 경우 자간전증이 증가한다는 주장도 있다.²⁰ 영양 결핍에 의해 발생할 것이란 주장은 오래 전부터 있었으나 어떤 종류의 영양보충으로도 임신성 고혈압의 발생을 줄이지는 못했다. 최근 칼슘 보충으로 임신성 고혈압의 빈도를 낮추었다는 보고도 있었으나,¹³ 자간전증에서는 효과가 없었다는 보고도 있다.¹⁴ 혈관 활성물(vasoactive compounds)로서 의심을 받고 있는 물질로는 endothelin-1, nitric oxide의 부족, 흡연 등이 있다. Endothelin-1은 사람에서 만들어지는 유일한 endothelin으로 강력한 혈관수축제이다. 그러나 혈중 endothelin-1의 농도가 자간전증에서 증가되었다는 확실한 증거는 아직 없다. Nitric oxide는 endothelium-derived relaxing factor (EDRF)로 알려져 있던 물질로 강력한 혈관 확장제이다. 동물 실험에서는 많은 증거가 축적되었으나 사람에서는 임신성 고혈압의 발생과의 관계는 아직 밝혀져 있지 않다.

그러나 이 요인들 중 어느 하나가 배타적으로 작용한다기 보다는 서로 연관되어 발생할 것으로 생각된다. 예를 들어, 면역학적 원인에 의하여 자궁내 나선동맥이 영양배세포로의 발달이 억제되어 자궁-태반 관류(uteroplacental perfusion)가 정상적으로 일어나지 못하고 이로 인해 이차적으로 혈관내막을 활성화시키는 물질이 분비되어 임신성 고혈압의 임상양상인 전신적인 혈관내막세포의 기능부전이 생길 수 있다. 정상 혈관 내막은 항응고 상태를 유지하지만 손상된 혈관 내막은 응고를 촉진하고 혈압 상승물질에 대한 예민도를 높게 만드는 경향이 있다.

자간전증을 포함한 임신성 고혈압의 중요한 병태 생리는 혈관 수축(vasospasm)과 혈관 예민성 증가(increased vascular reactivity)이다. 정상 임신에서는 혈압 상승 물질

(vasopressor)에 대하여 예민하게 반응하지 않으나 임신 중 고혈압이 생기는 임부에서는 둔감해져야 할 반응이 임신하지 않은 상태와 마찬가지로 예민해져 있어 혈압 상승을 일으킨다고 생각하고 있다. 그 이외에도 아라키도닉 산의 부산물(metabolites of arachidonic acid)이 혈관의 수축 및 확장에 직접 관여한다고 알려져 있다. TxA_2 (thromboxane A_2)는 혈관 수축을 일으키며 PGI_2 (prostacyclin), PGE_2 (prostaglandin E_2) 등은 혈관 확장을 일으키며 이들의 균형에 의하여 혈관의 수축 및 확장이 좌우되는데 이 물질들의 불균형으로 인해 발생할 수도 있다고 알려져 있다.

가능성이 높다고 알려져 있는 것은 임신 중 나타나는 나선동맥의 생리적 혈관이완(physiologic vasodilation)이 정상적으로 되지 않고 또한 혈관 활성물질의 생성으로 혈관내막의 기능 부전으로 인하여 태반내의 변화와 전신적인 임상 양상이 나타나는 것으로 설명하고 있으며, 그 원인에 대하여는 아직도 많은 이론이 있다. 이 중에서 유전적 원인은 역학적 연구에 의하여 확인된 바 있으며 최근에는 분자생물학적 연구에 의하여 그 단초가 제공되고 있다.

임신 중 고혈압 질환의 분자유전학적 연구는 1993년 Ward 등¹⁸에 의한 자간전증과 angiotensinogen M235T 다형성증의 연관성을 보고한 이후 많은 연구들이 보고되었다. 그러나 특정 유전자의 다형성증과 임신 중 고혈압 질환, 특히 중증 자간전증과의 관련성은 같은 유전자에 대하여도 서로 상이한 결과를 보였다.^{2,5}

또한, 임신 중 고혈압의 발생에는 현재 및 기왕의 병력이 그 예후와 관련되어 중요한 요인이 되나 이에 대한 연구가 일정한 실정이며 또한 유전학적 원인과 관련된 가족력에 대한 연구도 많이 다루어지지 않았었다. 임상적 양상과 분자유전학적 연구 사이에 괴리가 있었던 것이 사실이다.

Lipoprotein이란 혈액내에서 지방(lipid) 특히, cholesterol과 triglyceride (TG)의 운반을 담당하는 macromolecule이다. 원래 cholesterol과 TG는 hydrophobic하기 때문에 혈액내에서 액체상태로 존재하기 어려우므로 hydrophilic 한 부위와 복합체를 형성하여 혈액내에서 lipid의 운반을

가능하게 한다. Lipoprotein을 구성하는 주요한 지방은 cholesterol, TG 그리고 인지질(phospholipid)이다.

TG와 에스터화된 cholesterol (cholesteryl ester)는 lipoprotein의 중심부위에 있고, 인지질과 소량의 유리 cholesterol이 지방 용해성과 액체 용해성을 모두 가지고 있으므로(amphipathic) lipoprotein의 주위를 덮고 있어 액상인 혈장과 지용해성인 lipoprotein의 중심과의 사이에서 역할을 한다. Lipoprotein은 밀도를 기준으로 chylomicrons, very low density lipoprotein, intermediate density lipoprotein, low density lipoprotein, high density lipoprotein으로 나눈다.

Apo E 유전자는 염색체 19번에 자리하고 있으며 3.6 kbp이다. 세 가지의 Apo E isoform은 E2, E3, E4 세 가지가 있는데 Apo E locus에 세 개의 공통 대립유전자(common allele)에 의하여 coding 된다. E3에 비하여 E2는 total cholesterol 수치와 LDL cholesterol을 낮추며 E4는 높인다고 알려져 있다.

Apolipoprotein이란 이 lipoprotein의 표면에 부착되는 단백질로써 lipid transport와 lipoprotein metabolism에서 중요한 역할을 한다. Apolipoprotein에도 지금까지 여러 가지가 밝혀져 있으나 그 중에서도 LDL receptor 및 LDL related receptor에 작용한다고 알려진 Apo E가 많은 주목을 받고 있다. Apo E는 혈중 지질 대사에 중요하며 혈중 lipoprotein-lipid particle의 한 요소이다. 299개의 아미노산이 일렬로 연결되어 있는 polypeptide이며 주로 간과 뇌에서 만들어진다. Apo E는 콜레스테롤의 이동 및 분포와 관련된 역할로 주목을 받아왔으며 생물학적 연구의 결과 세 가지의 isoform이 밝혀져 있다. 처음에는 isoelectron focusing을 통하여 확인되었고 그 후 Apo E를 coding하는 mRNA의 cDNA 염기서열을 통하여 증명하였다. 일반적으로 Apo E의 isoform은 영어의 대문자로 E2, E3, E4로 쓰고 그 isoform을 coding하는 대립유전자(allele)을 쓸 때에는 ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 등 그리스 문자로 나타낸다.

Apo E의 분자유전학적 분류는 아미노산 112번째와 158번째에 어떤 아미노산이 위치하는 가에 따라 나누게 된다.²³ E2는 두 위치에 모두 cysteine이 있으며, E3는 112번 위치에는 cysteine이 158번 위치에는 arginine이 있다. E4의 경우에는 두 위치 모두에 arginine이 있다. 세 가지

의 형태가 가능하기 때문에 실제로 나타날 수 있는 표현형은 6가지가 있다. 즉 homozygote인 E2/E2, E3/E3, E4/E4, heterozygote인 E2/E3, E2/E4, E3/E4 등이 있다(Fig. 1).

자간전증과 관련된 연구들은 아직 많지는 않으나 Nagy 등¹¹은 101명의 비임신여성, 52명의 건강한 임신여성, 54명의 중증 자간전증 임부를 대상으로 한 연구에서 Apo E2의 대립유전자의 빈도가 중증 자간전증 임부에서 다른 군에 비하여 유의하게 차이가 있음을 보여 이 부위 다형성증이 자간전증과의 관련성에 대한 연구 결과를 보고한 바 있다. 그 이후 Makkonen 등¹²은 Finland인을 대상으로 건강한 여성 91명과 자간전증으로 진단받은 133명에서 apolipoprotein E 다형성증에 대한 연구를 하였으나 각 유전형(genotype)에 따른 차이는 발견할 수 없었고 보고하였으며, Francoual 등¹³은 Hungary에서 55명의 정상인과 49명의 자간전증 임부를 대상으로 한 연구에서 다형성증에 따른 차이를 발견하지 못하였다. Chikosi 등¹⁴은 African Zulu 족을 대상으로 한 연구에서 유전형에 따른 차이를 보이지는 못했지만 E2/E2 유전형이 산간기 사망율과 의미 있는 연관성을 보였다고 보고하였다.

본 연구에서는 Apo E 다형성증과 자간전증과의 상관관계를 확인하지는 못했다. 통계적으로 유의한 상관관계를 확인하지 못한 이유는 첫째, 실제로 Apo E 다형성증이 자간전증과 관련성이 없을 가능성을 배제할 수 없다. 두 번째로는 본 연구의 대상 환자군이 적어 유의한 차이를 확인하지 못했을 수도 있다. 그러나 자간전증군과 대조군이 100명 정도가 되기 때문에 아주 적은 수라고 할 수는 없으며 추후에 더 많은 환자를 대상으로 한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째는 인종에 따른 차이를 들 수 있겠는데 다른 인종과 비교하여 한국인에서는 ϵ 3 대립유전자와 ϵ 3/ ϵ 3 유전자형이 매우 높다. 실제로 ϵ 2 및 ϵ 4 유전자는 상대적으로 적어 이러한 한국인의 유전자 make-up이 다른 결과를 보였을 수도 있다. 즉 한국인에서는 apolipoprotein 다형성증이 상대적으로 자간전증에 적게 관여할 가능성이 있다. 넷째, 다양한 임상 양상을 가지고 있는 자간전증을 하나의 유전자 치환으로 설명하기는 어려울 것으로 생각된다. 즉 여러 개의 유전자와 환경의 영향도 고려해야할 것으로 생각

된다.

향후 연구는 apolipoprotein의 다형성뿐만 아니라 임부에서 나타나는 다양한 표현형까지를 분석의 대상으로 하여 좀 더 포괄적인 연구가 있어야 할 것이다.

참고문헌

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22.
2. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-75.
3. Brosen I, Renner M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. J Obstet Gynecol Br Commonw 1972; 79: 794-9.
4. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1975; 5: 47-65.
5. Sattar N, Bendoric A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. Obstet Gynecol 1997; 89: 403-8.
6. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Robers JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in pre-eclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 975-82.
7. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 146-9.
8. Murata M, Kodama H, Goto K, Hirano H, Tanaka T. Decreased very-low-density lipoprotein and low-density lipoprotein receptor messenger ribonucleic acid expression in placentas from preeclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1551-6.
9. Walsh SW, Wang YP, Jesse R. Placental production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. Hypertens Pregnancy 1996; 15: 101-11.
10. Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, et al. Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine. Clin Chem 1995; 41: 1068-86.
11. Nagy B, Rigo J Jr, Fintor L, Karadi I, Toth T. Apolipoprotein E alleles in women with severe pre-eclampsia. J Clin Pathol 1998; 51: 324-5.
12. Makkonen N, Heinonen S, Hiltunen M, Helisalmi S, Mannermaa A, Kirkinen P. Apolipoprotein E alleles in women with preeclampsia. J Clin Pathol 2001; 54: 652-4.
13. Francoual J, Audibert F, Trioche P, Chalas J, Capel L, Lindenbaum A, et al. Is a polymorphism of the apolipoprotein E gene associated with preeclampsia? Hypertens Pregnancy 2002; 21: 127-33.
14. Chikosi AB, Moodley J, Pegoraro RJ, Lanning PA, Rom L. Apolipoprotein E polymorphism in South African Zulu women with preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2000; 19: 309-14.
15. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preecla-

- mpsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J Clin Invest 1993; 91: 950-60.
16. Chesley LC, Anitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. Obstet Gynecol 1968; 32: 303-9.
17. Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 1993; 12: 1.
18. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. Nat Genet 1993; 4: 59-61.
19. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 902-5.
20. Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1997; 37: 79 -86.
21. Poirier J, Davignon J, Bouthillier DE, Kogan S, Bertrand P, Cauthier S. Apolipoprotein E phenotype and Alzheimer's disease. Lancet 1993; 342: 697-9.

「국문초록」

목적: 자간전증의 발생이 Apo E 유전자형 및 대립유전자의 빈도와 관련성이 있는지를 알아보고자 하였다.

연구 방법: 122명의 정상임부, 27명의 경증 자간전증과 62명의 중증 자간전증 임부의 혈액을 채취하였다. 전혈로부터 DNA를 추출하였고 중합효소연쇄반응을 이용하여 Apo E의 대립유전자형을 결정하였다.

결과: Apo E의 ϵ 2, ϵ 3와 ϵ 4의 대립유전자형의 빈도는 경증 자간전증 임부에서 각각 5.6%, 83.3%, 11.1%의 빈도를 보였으며, 중증 자간전증 임부에서 각각 5.6%, 85.5%, 8.9%, 정상 대조군에서 4.9%, 86.9%, 8.2%를 보여 유의한 차이를 보이지 않았다. 자간전증과 관련성이 있는 특정 유전자형도 확인할 수 없었다.

결론: 자간전증 임부와 정상 대조군에서 Apo E 대립유전자형의 빈도의 차이는 발견하지 못하였고 이 다형성증이 한국인 자간전증 발생에 중요한 역할을 하지 않는 것으로 나타났다.

중심단어 : 자간전증, Apolipoprotein E, 다형성증, 유전자형
