

# 저체중출생아의 태반 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 발현과 모체혈 및 태아혈 코르티솔, 코르티손 농도에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실

최규연 · 박보라 · 이정재 · 이임순

## Placental 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 mRNA Expression in Low Birth Weight Newborn at Birth: Associated with Maternal and Cord Blood Cortisol and Cortisone Level

Gyu Yeon Choi, M.D., Bo Ra Park, M.D., Jeong Jae Lee, M.D., Im Soon Lee, M.D.

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

**Objectives:** It is known that the placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2) works as a functional barrier that protects the fetus from maternal cortisol. In case of placental insufficiency such as pregnancy induced hypertension (PIH), placental 11 $\beta$ -HSD2 mRNA expression decreases and maternal and fetal serum cortisol and cortisone level changes. Current study investigated the change in the expression and the role of 11 $\beta$ -HSD2 and also its effect on birth weight in the low birth weight (LBW) newborn.

**Methods:** 27 term singleton neonates born at the gestational age between 37 weeks and 42 weeks of gestation from March 2009 to March 2010 were enrolled. The participants include 15 normal weight newborns (birth weight  $\geq$  2,500 gm) and 12 LBW newborns (birth weight  $<$  2,500 gm). At each delivery, placental tissue was collected to determine the 11 $\beta$ -HSD2 mRNA expression by real-time RT-PCR. The maternal venous and cord blood sample were collected to determine plasma cortisol and cortisone in both groups. Statistical analysis was done by independent t-test, one-way ANOVA.

**Results:** Expression of placental 11 $\beta$ -HSD2 was significantly decreased in LBW. In both control and LBW, maternal cortisol level was higher than umbilical cord's cortisol level. On the other hand, maternal cortisone levels was significantly lower than umbilical cord's cortisone level. In umbilical artery (UA), cortisol level of LBW appeared significantly lower than that of control group. The ratio of cortisone to cortisol in maternal blood was lower than in umbilical blood. In UA, the ratio in LBW is lower than control. In umbilical vein, the ratio is not decreased significantly.

**Conclusion:** The result showed that the decreased expression and activity of placental 11 $\beta$ -HSD2 in LBW is related to the change in the concentration of cortisone and cortisol in maternal and fetal serum which would further affect the birth weight. Further study is necessary to investigate the role of placental 11 $\beta$ -HSD2 in glucocorticoid hormone metabolism and its related factors. In addition, the future study need to consider the effects of other placental endocrine regulator to explain the unexpected change in the concentration of cortisol and cortisone.

**Key words:** Placenta, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, Low birth weight, Cortisol, Cortisone

저체중출생아는 주산기 사망률과 이환율 증가와 관련이 있는 대표적인 위험인자일 뿐만 아니라<sup>1,4</sup> 성인기에 만성질환의 이환율이나 사망률 증가와 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>5,6</sup> 다양한 역학 연구와 동물 실험을 통해 저체중출생아가 성인기 고혈압과 제 2형 당뇨병의 유의한 위험인자임이 증명되었으며,<sup>7,8</sup> 모든 연령대에서 고혈압의 발생을 예측할 수 있는 인자임이 증명되었다.<sup>7,9</sup> 또한 인슐린비의존성당뇨병과 고인슐린혈증 발생 위험도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>8,10</sup> 저체중출생아는 신생아의 예후와 성인기질병에까지 영향을 미치는 중요한 인자로 저체중출생아 분만에 대한 예방과 치료는 공중보건의 중요한 통계자료와 보건사업의 필수적인 목표가 될 수 있다.

출생 시 체중에 영향을 미치는 인자들은 다양하며, 부모의 유전자 외에 태아의 성장을 제한하는 유해환경이나 모체의 영양상태, 호르몬 등과 같은 다양한 요인들에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 또한 이런 인자들은 단순히 출생 시 체중에 미치는 영향뿐만 아니라 청소년기를 거쳐 성인기에 나타나는 성인병과도 밀접한 관련이 있음이 보고되고 있는데, 출생 시 체중과 성인기 질병 발생의 상관관계에 대해서는 1989년 처음 보고된 영국의 역학자인 Barker박사의 'Barker hypothesis' 이래 현재까지 많은 연구가 발표되었고 그 연관성이 입증되었다. 이를 바탕으로 태아기의 부적절한 환경으로 인한 태아기의 비정상적인 발육이 이후의 개체발달에 다양한 영향을 주게 되어 만성성인병들이 발생하게 된다는 태아프로그래밍 이론의 과학적인 근거가 입증되었으며 지속적인 연구가 진행되고 있다.<sup>11,12</sup>

이에 대한 기전은 현재 완전히 밝혀져 있지는 않지만 다양한 자궁내, 외의 환경이 중요한 요인으로 작용함은 분명하며, 특히 임신 중 모체의 질환이나 불량한 영양상태, 과도한 스트레스가 태아발육에 미치는 유해한 영향과 이로 인한 태아성장저해와의 연관성은 잘 알려져 있다.<sup>1,4</sup> 모체의 극심한 스트레스를 반영하는 과도한 글루코코르티코이드 분비가 태아에게 노출되는 경우를<sup>13,14</sup> 대표적인 자궁내의 환경적 영향인자로 간주함과 동시에 이 기전에 대한 연구들이 저체중출생아와 이들의 이후

성장에 미치는 영향뿐만 아니라 성인기질병과의 연관성에 대해 이해할 수 있는 근거가 되고 있다.

글루코코르티코이드는 부신피질에서 생성되는 호르몬으로 스트레스에 대한 반응을 조절하는 작용을 하고, 태아발달시기 동안에는 태아의 성장과 조직 발달에 있어 중요한 역할을 하며 출생 후 태아가 경험하게 되는 외부환경에 대해 준비하고 적응할 수 있도록 여러 장기의 성숙과 발달에 관여하게 된다.<sup>15</sup> 그러나 글루코코르티코이드의 과도한 작용은 오히려 태아의 성장을 저해하는 결과를 초래하여 태아의 발육저해를 유발할 수 있으며<sup>16</sup> 태아혈과 모체혈에서 글루코코르티코이드가 고농도로 존재 시 태아발육부전과 관련이 있다는 연구결과가 이를 입증하고 있다.<sup>17</sup> 모체의 저영양상태 또는 태반혈류저해와 같은 상태가 태아로 유입되는 글루코코르티코이드 농도를 증가시킬 수 있으며,<sup>18,19</sup> 증가된 글루코코르티코이드의 자궁내에서의 과잉작용이 태아성장에 있어 유해한 효과를 나타낼 수 있다. 이는 조기진통 임신부에게 광범위하게 사용되고 있는 글루코코르티코이드 사용 시 저체중출생아 빈도가 증가하는 경향과 자궁내태아발육부전 태아에서 관찰되는 태아의 혈중 코르티솔 농도 증가와도 관련이 있다.

모체의 코르티솔은 활성형으로 태반을 통과하면서 생물학적으로 비활성인 코르티손으로 전환된다.<sup>20</sup> 따라서, 정상적인 환경에 있는 태아는 성장을 저해하는 모체의 글루코코르티코이드로부터 보호받게 된다. 모체혈 글루코코르티코이드 농도는 태아혈 글루코코르티코이드 농도에 비해 5-10배 더 높은데<sup>21</sup> 이러한 높은 농도의 글루코코르티코이드의 영향으로부터 태아를 보호하는 역할은 태반에 존재하는 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2) 작용에 의해서이다. 태반의 11 $\beta$ -HSD2가 모체의 활성 코르티솔을 비활성 대사물인 코르티손으로 전환하여 모체의 코르티솔이 과도하게 태아로 이동되는 것을 제한하는 중심적인 역할을 하기 때문이다.<sup>21-23</sup> 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도와 출생 시 체중과의 연관성은 확인되었으며,<sup>24</sup> 자궁내태아발육부전 출생아의 경우 11 $\beta$ -HSD2 유전자 돌연변이가 있음을 확인하였다.<sup>25</sup> 이들 연구결과를 종합해 볼 때 감소된 태반 11 $\beta$ -HSD2

발현과 기능이상은 모체혈 코르티솔의 과도한 태아노출로 인한 자궁내 태아성장과 발육저하를 초래할 뿐만 아니라 저체중출생아와 자궁내태아발육부전을 유발하는 병태생리를 이해하는 근거가 되고 있다. 현재, 태반 11 $\beta$ -HSD2 가 태아의 성장을 저해하는 병태생리기전으로 작용하지만 직접적인 연관성과 자세한 기전에 대해서는 충분히 알려져 있지 않다.

본 연구는 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도와 발현감소가 모체의 유해한 자궁내 환경으로 인한 자궁내태아발육부전의 중요한 병태생리기전이라고 본다면 모체의 합병증이나 태아이상소견이 동반되지 않은 저체중출생아의 경우에 있어서도 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도와 발현의 변화가 있을 것이라는 전제하에 이를 규명하고자 연구를 시행하였다. 또한 태반 11 $\beta$ -HSD2 감소가 모체혈과 제대혈의 코르티솔, 코르티손 농도에 어떤 변화를 주는지와 제대혈의 코르티손/코르티솔 비율 변화에도 영향을 주는지에 대해서도 규명하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 대상

2009년 3월부터 2010년 3월까지 순천향대학교병원 산부인과에서 37주 이후, 42주 이전에 분만한 산모 중 저체중출생아를 분만한 산모 12명을 저체중출생아군, 정상체중아를 분만한 산모 15명을 정상체중아군으로 구분하였다. 저체중출생아 (low birth weight; LBW)의 정의는 제태연령 37주 이후에 분만한 신생아의 출생체중이 2,500 gm 미만의 경우와 출생체중의 백분위수(percentile)를 Brenner curve에 근거하여 그 해당 임신주수의 10 백분위수 미만인 경우로 정의하였으며,<sup>26</sup> 정상체중아 (appropriate for gestational age fetus, AGA)는 출생체중이 2,500 gm 이상 또는 10-90 백분위수 사이에 해당하는 경우로 정의하였다.

저체중출생아는 임신 제 2 삼분기 후반에 초음파로 태아체중이 임신주수의 10 백분위수 미만이고 기형소견이 확인되지 않은 경우로 진단하였다. 모든 산모는 임신 37주 이상, 42주 미만으로 건강한 산모였으며, 저체중출

생아의 원인으로 고려되는 선천성기형, 유전이상증후군, 태아감염, 태반기형소견, 모체영양부전상태, 약물중독, 다태아임신, 전자간증, 임신성당뇨 등이 동반된 임신부는 제외되었다. 이들 요인들의 제외로 인해 본 연구의 저체중출생아군의 신생아들은 특발성 저체중아의 적응증을 충족시켰다. 모든 신생아는 분만 후 특이소견 없었으며 구조적 기형이 없었다. 산전에 저체중아로 고려되었던 저체중아들은 출생 후 신생아들을 재평가하여 출생 시 체중이 2,500 gm 미만인 경우만 저체중출생아군에 포함시켰다. 조산과 조기진통으로 산전에 사용한 글루코코르티코이드와 같은 교란변수를 없애기 위해 임신 주수를 37주 이상만 선택하여 연구에 포함시켰다. 본 연구는 임상시험 심사원 (Institutional Review Board)에서 심의를 받았으며, 각각의 환자에 대해 사전 동의를 받았다.

### 2. 방법

#### 1) 혈액 채취

정상체중아군과 저체중출생아군 모두 신생아 분만 후 5분 이내에 제대정맥혈액과 제대동맥혈액을 채취하여 3,000 rpm, 10분 간 원심 분리 후 혈장을 분석할 때까지 -70°C에 보관하였다. 모체정맥혈은 분만 후 15분 이내와 분만 직전에 같은 방법으로 채취 후 보관하였다.

#### 2) 태반조직 검체 수집

태반조직은 태반 만출 후 10분 이내에 무균 식염수로 태반 조직에 붙은 혈액을 씻어낸 후 탈락막과 양막을 분리하고 제대혈관 삽입부 주변과 태반 변연부에서 수직하방으로 1 cm<sup>3</sup>의 크기로 잘라 1.5 mL cryotube에 넣은 후 총 RNA 추출 전까지 -70°C에 보관하였다.

#### 3) 11 $\beta$ -HSD2 발현

##### (1) 총 RNA 추출

실험 전까지 -70°C에 보관된 태반 조직 100 mg을 액체 질소를 넣어 냉각시킨 막자사발에 넣어 마쇄한 후, 10 mL 원심분리관에 옮겨서 Trizol 1 mL을 넣고 잘 섞은 후 4°C에서 14,000 rpm으로 5분간 원심분리 하였다. 상층액

2 mL를 원심분리관에 옮긴 후, 200  $\mu$ L chloroform을 첨가하여 섞은 후 상온에서 2-3분 동안 방치한 후 4°C에서 14,000 rpm으로 15분간 원심분리하였다. 원심분리된 상층액을 새로운 2 mL 원심분리관에 옮긴 후 isopropanol 500  $\mu$ L를 넣어 섞어준 후 상온에서 10분 동안 방치한 후 4°C에서 14,000 rpm으로 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 제거 후 원심분리관 바닥의 침전물 (pellet)에 70% ethanol 1 mL를 섞은 후 10,000 rpm으로 5분간 원심분리한 후 상층액을 완전히 제거하고 침전물을 건조시켰다. Nuclease free water 300  $\mu$ L를 섞은 후 추출된 총 RNA는 NanoDrop ND-1000 Spectrophotometer를 이용하여 농도를 정량하고, Bioanalyzer 2100 (Agilent, USA)을 이용하여 RNA 상태를 점검한 후, cDNA 합성 전까지 -70°C에 보관하였다.

#### (2) cDNA 합성과 Real time quantitative RT-PCR (qRT-PCR)

AB high capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems, USA)를 이용하여 총 RNA 1  $\mu$ g으로 20  $\mu$ L의 cDNA를 합성하였다. 먼저 1  $\mu$ g에 해당하는 RNA에 증류수를 섞어서 총 9 mL가 되도록 섞은 후 2xRT Buffer 10  $\mu$ L와 20xEnzyme Mix 1 $\mu$ L를 넣고 섞은 후 얼음통에서 1분간 반응시킨 후 37°C에서 60분 동안 반응시켰다. 95°C에서 5분 동안 가열하여 반응을 종료시켰다. 합성된 cDNA는 -20°C에서 사용 전까지 보관하였다.

합성된 cDNA를 이용하여 각 시료간의 11 $\beta$ -HSD 유전자의 발현을 Taqman Probe를 이용한 real time PCR 기술을 이용하여 상대적 정량을 하였다. 11 $\beta$ -HSD2와 house keeping gene인 18S rRNA의 primer는 ABI (Applied Biosystems, USA)에서 합성된 primer를 사용하였다 (Assay ID: Hs0038-8669\_m1 HSD2, Hs99999901\_s1 18S). 반응액의 조성은 2x Taqman Gene Expression master mix 10  $\mu$ L, 20xTaqman probe & Primer mix 1  $\mu$ L, cDNA 0.5  $\mu$ L, Distilled Water 8.7  $\mu$ L를 첨가하여 총 20  $\mu$ L의 반응액이 되도록 하여 Real Time PCR 을 수행하였다. 반응시간 조건은 95°C에서 10분간 반응시키고 95°C에서 30초, 60°C에서 1분간 반응을 시켰다. 이러한 반응 조건을 ABI 7900HT<sup>®</sup> Sequence Detection System (Applied Biosystems, USA)을 이용하여 40 cycle로

PCR을 수행하였다.

#### 4) 혈액 내 코르티솔과 코르티손 측정 (Plasma level of cortisol and cortisone)

혈중 코르티솔 측정은 Direct chemiluminescent를 이용한 competitive immunoassay로 측정하였다 (ADVIA Centaur<sup>TM</sup> Cortiso Lite Reagent and Solid Phase, Simens, USA). 검사원리는 자동 면역 분석기인 ADVIA Centaur XP (Simens, USA)를 이용한 측정 방법으로 direct chemiluminometric technology를 이용한 competitive immunoassay로 측정하였다. 혈액내의 코르티솔은 Lite Reagent의 acridinium ester로 표시된 cortisol과 solid phase의 polyclonal rabbit anti-cortisol antibody와 결합하여 경쟁하게 되는데 polyclonal rabbit anti-cortisol antibody는 solid phase의 paramagnetic particles에서 공유 결합되어 있는 monoclonal mouse anti-rabbit antibody와 결합한다. 측정의 최소량은 0.2  $\mu$ L/dL이고, intra-assay & inter-assay coefficient of variation은 각각 3.0-5.1%와 4.0-6.4%였다.

혈중 코르티손 측정은 Tandom mass spectrometry (API 4000, Applied Biosystems, Foster City, USA)기기와 Cortisone 시약 (Sigma, St. Louis, MO, USA)을 이용하여 측정하였다. 이 방법은 두 개의 mass spectrometry (MS)로 연결된 저분자량 분석에 적합한 분석기기를 이용하여 atmospheric pressure chemical ionization (APCI)나 electrospray ionization (ESI) 같은 이온화법을 사용하여 이온화된 물질이 사중극자 (quadrupole)에 도달하여 질량과 전하의 비 (ration of mass/charge)에 따라 검출되고 정량화시키는 고분해능 질량분석을 측정하게 된다. 이러한 분석원리에 기반하여 혈청 내 존재하는 코르티손 농도를 ESI 방식으로 이온화하여 Q3 검출기에서 내부표준물질의 농도에 비교해서 정량 분석하였다.

#### 5) 통계 분석

자료 분석을 위한 통계 처리는 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 두 군 사이의 측정치들은 독립 표본 t 검정 (independent samples t tests)을 이용하여 비교하였다. 혈액 내 코르티솔과 코르티손 값 분석은 일원배치 분산분석 (one-way ANOVA)을 사용하

여 비교하였고 Turkey's post-hoc 방법을 사용하여 사후 검정하였다. 출생 시 체중에 따른 코르티솔, 코르티손 간의 상관관계는 Pearson correlation coefficient를 이용하여 분석하였다.  $P$  값은 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특징

총 27명의 산모가 본 연구에 포함되었고, 이들의 임상적 특징은 Table 1에 요약하였다. 정상체중아군과 저체중출생아군의 환자의 나이와 분만 시 재태연령은 차이가 없었다. 출생 시 태아 체중과 태반 무게는 정상체중아군에 비해 저체중출생아군에서 유의하게 낮았다 (Table 1).

### 2. 태반 11 $\beta$ -HSD2 mRNA 발현

태반 11 $\beta$ -HSD2 발현은 저체중출생아군에서 정상체중아군에 비해 의미있게 낮았다 (Fig 1).

### 3. 코르티솔 농도

정상체중아군과 저체중출생아군 모두에서 모체혈의 코르티솔 농도는 제대동맥혈과 제대정맥혈의 농도에 비해 2-3배 정도 높게 측정 되었다 (Fig. 2A). 두 군 모두 제대동맥과 제대정맥 코르티솔 농도는 차이가 없었다. 정

상체중아와 저체중출생아군의 코르티솔 농도는 모체혈과 제대정맥의 경우 유의한 차이가 없었으나, 제대동맥의 경우 정상체중아에 비해 저체중출생아에서 유의하게 낮았다 (Fig. 2B).

### 4. 코르티손 농도

정상체중아군과 저체중출생아군 모두에서 모체혈의 코르티손 농도는 제대동맥과 제대정맥혈에 비해 유의하게 낮았다 (Fig. 3A). 두 군 모두 제대동맥과 제대정맥의 코르티손 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상체중아와 저체중출생아군의 코르티손 농도는

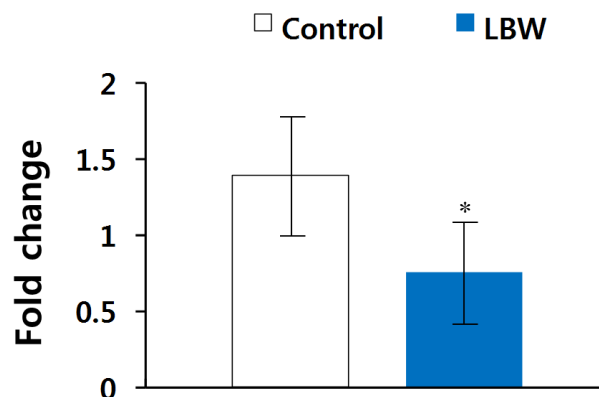


Fig. 1. Placental 11 $\beta$ -HSD2 mRNA. Placental tissues were collected from normal term deliveries and term deliveries complicated with idiopathic LBW. Total RNA was extracted from placental tissues, and levels of 11 $\beta$ -HSD2 mRNA were quantified by qRT-PCR. Data are presented as mean  $\pm$  SEM (n=12).

\*,  $P < 0.05$  vs. control.

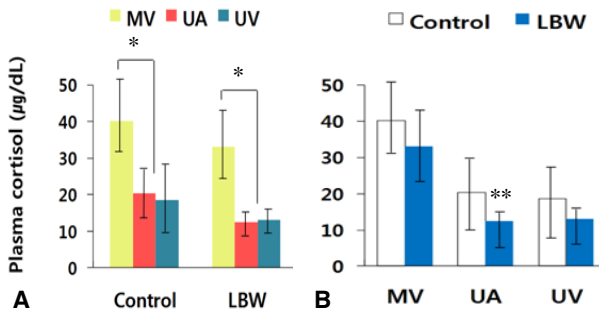
Table 1. Patient demographics

Demographic data	Controls (n=15)	LBW (n=12)
Maternal age (years)	32.3 $\pm$ 1.38	30.7 $\pm$ 0.98
Gestational age (weeks)	39.4 $\pm$ 0.41	37.8 $\pm$ 0.23
Birth weight (g)	3472.5 $\pm$ 119.17	2289.2 $\pm$ 99.72*
Placental weight (g)	702.5 $\pm$ 53.12	496.7 $\pm$ 26.55*

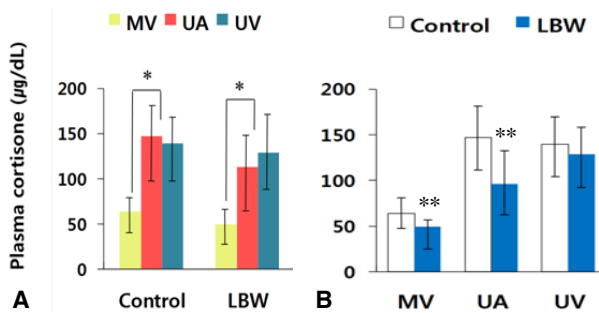
Data are presented as mean  $\pm$  SEM.

\*  $P < 0.05$  vs. control.





**Fig. 2.** Plasma cortisol levels. Blood samples were collected from maternal vein (MV), umbilical artery (UA) and vein (UV) at delivery, and plasma was harvested. Levels of cortisol in plasma samples were determined by a standard radioimmunoassay, and plotted to facilitate comparisons either within (A) or between (B) LBW and control groups. Data are presented as mean  $\pm$  SEM (n=12). \*,  $P < 0.01$ ; \*\*,  $P < 0.05$ .

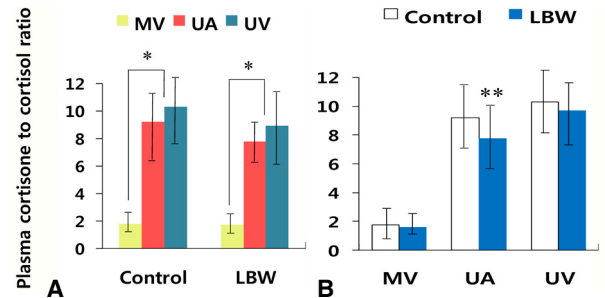


**Fig. 3.** Plasma cortisone levels. Blood samples were collected from maternal vein (MV), umbilical artery (UA) and vein (UV) at delivery, and plasma was harvested. Levels of cortisone in plasma samples were determined by a standard radioimmunoassay, and plotted to facilitate comparisons either within (A) or between (B) LBW and control groups. Data are presented as mean  $\pm$  SEM. \*,  $P < 0.01$ ; \*\*,  $P < 0.05$ .

모체혈과 제대동맥의 경우 저체중출생아군에서 유의하게 낮았으나 제대정맥에선 통계적인 유의성은 없었다 (Fig. 3B).

## 5. 혈중 코르티손/코르티솔 비

태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도를 나타내는 코르티손/코르티솔 비는 정상체중아군과 저체중출생아군 모두에서 제대동맥과 제대정맥혈에 비해 모체혈에서 낮았다 (Fig. 4A).



**Fig. 4.** Plasma ratio of cortisone to cortisol. Blood samples were collected from maternal vein (MV), umbilical artery (UA) and vein (UV) at delivery, and plasma was harvested. Levels of cortisone and cortisol in plasma samples were determined by standard radioimmunoassays, and the ratio of cortisone to cortisol was then calculated. Plasma ratios of cortisone to cortisol were plotted to facilitate comparisons either within (A) or between (B) LBW and control groups. Data are presented as mean  $\pm$  SEM. \*,  $P < 0.01$ ; \*\*,  $P < 0.05$ .

정상체중아와 저체중출생아군의 코르티손/코르티솔 비는 모체혈과 제대정맥혈의 경우 유의한 차이는 없었으나 제대동맥의 경우 정상체중아군에 비해 저체중출생아군에서 감소하였다 (Fig. 4B).

## 고 찰

글루코코르티코이드는 지방친화성 분자로 태반을 쉽게 통과하는 성질을 가지고 있으며 태아의 혈중 글루코코르티코이드 농도는 일반적으로 모체혈 농도에 비해 낮게 측정된다.<sup>27</sup> 이러한 농도차는 태반의 11 $\beta$ -HSD2 작용으로 인한 결과로, 모체의 활성 코르티솔이 비활성인 11-keto 형태의 코르티손으로 대사되기 때문이다.<sup>17</sup> 태반에서의 11 $\beta$ -HSD2는 모체의 글루코코르티코이드가 태아에게 전달되지 못하도록 하는 강력한 장벽역할을 하는 것으로 알려져 있으나 자세한 기전은 알려져 있지 않다.<sup>28</sup> 설치류와 인간 태반에서의 연구를 보면 태반의 11 $\beta$ -HSD2 작용 기전이 매우 다양하다고 알려져 있으며 특히 인간 태반 연구에서 프로세스테론, 에스트로젠, 질소산화물 (nitrogen oxide)들은 11 $\beta$ -HSD2 작용을 억제하는 반면 cAMP의 활성화에 의해 11 $\beta$ -HSD2 기능은 향진되는 것으로 알려져 있다.<sup>7,29</sup> 이와 같이 11 $\beta$ -HSD2 작용은 다

양한 자극인자나 억제인자의 매우 미세한 균형에 의해 그 기능이 조절된다.

태반의 11 $\beta$ -HSD2 발현 결핍은 모체에서 순환하는 글루코코르티코이드의 태아 노출 양을 증가시켜 궁극적으로 태아 발달에 영향을 주게 된다.<sup>29</sup> 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도의 저하 상태와 모체 글루코코르티코이드의 과도한 태아 노출 상태는 저체중출생아에서 흔히 나타나는 소견이며 태반 11 $\beta$ -HSD2 유전자의 이상이 있는 임신부는 저체중출생아를 분만하는 빈도가 높다는 연구 결과에서도 이를 나타내고 있다.<sup>30,31</sup>

글루코코르티코이드가 태아에게 비정상적으로 노출되는 기전은 모체에게 투여되는 합성글루코코르티코이드로 인해 태아혈의 글루코코르티코이드 농도가 증가하거나, 11 $\beta$ -HSD2 작용을 억제하는 licorice나 carbenoxolone과 같은 약제 투여에 의해서이다. 이외에도 모체의 단백질 제한과 같은 상태도 태반의 11 $\beta$ -HSD2 활성도를 감소시켜 태아에게 유해한 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다. 이는 글루코코르티코이드가 태아의 기관 발달 및 형성과 태아의 저체중을 유발하는데 있어 매우 중요한 인자임을 보여주는 소견이라 할 수 있다.

본 연구의 목적은 저체중출생아의 다양한 병태생리 중의 하나인 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현 이상이 태아의 성장을 저해하는 요인으로 작용하는 데 있어 그 연관성을 규명하는 것으로, 이를 위해 연구 대상군 모집에 있어 태아의 합병증이나 모체의 내과적 질환, 고혈압과 같은 태아의 성장과 발달을 저해하는 요인들을 제거하였다. 또한 모체와 태아의 합병증과 모체의 투약 경험이 없는 대상군을 선점함으로써 이들 요인들에 의한 모체혈 코르티솔이 태아에게 과도하게 노출됨으로 인해 태아의 저체중출생에 미치는 연관성을 배제시켰다. 이를 통해 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도와 발현 자체의 감소로 인해 모체혈과 태아혈의 코르티솔, 코르티손 농도의 변화가 어떻게 일어나는지와 결과적으로 태아 성장과 발달 저하를 유발하여 저체중출생아 분만의 원인이 될 수 있음을 확인함으로써 태반에서의 11 $\beta$ -HSD2 작용과 병태생리와의 상관관계를 규명하고자 하였다.

본 연구에서, 저체중출생아군의 태반 11 $\beta$ -HSD2 mRNA

발현은 정상체중아군에 비해 저하되었으며 이는 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도 저하를 나타내는 지표인 코르티손/코르티솔 비 변화와 관련하여 모체혈에 비해 제대혈에서의 코르티손/코르티솔 비 증가와 제대동맥의 코르티손/코르티솔 비 저하와 연관이 있음을 보여주고 있다. 이는 기존에 발표되었던 임신성고혈압이 동반된 경우의 태아 발육부전에서 보이는 소견과 일치한다.<sup>15,32</sup>

이론상으로, 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현 감소는 태반을 통한 모체의 코르티솔이 태아에게로 이동되는 양을 증가시킬 것으로 예상되며, 태아를 보호하는 11 $\beta$ -HSD2의 방어 역할을 입증할 것으로 예상하였다. 실제 연구 결과에서도 모체혈 코르티솔 농도가 제대혈 농도에 비해 높은 기존의 결과와 일치함을 확인하였으며,<sup>33</sup> 고농도의 모체 코르티솔이 태아에게 이동되지 못하도록 하는 방어 역할을 하는 태반 11 $\beta$ -HSD2 기능을 확인할 수 있었다.

태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도 감소로 인해 모체혈의 활성 코르티솔이 태아혈로 이동됨에 따른 제대혈 코르티솔 농도가 높게 측정될 것이라는 예상과는 달리 본 연구 결과 저체중출생아군의 제대혈 코르티솔 농도가 증가하지 않았는데 이는 태아혈로 전달된 모체혈의 증가된 코르티솔 농도가 태아의 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)을 억제하여 태아에서 생산하는 코르티솔 양이 감소하여 전체적인 코르티솔 농도의 변화가 없기 때문일 것으로 추측된다.

활성 코르티솔을 비활성 코르티손으로 전환시키는 태반 11 $\beta$ -HSD2 역할을 평가함에 있어서 코르티손 농도 측정은 중요할 것으로 생각되며, 본 연구에서도 정상체중아를 대상으로 한 제대동맥과 정맥에서 측정된 코르티손 농도가 모체혈에 비해 높았다는 다른 연구와 일치하는 결과를 보였다.<sup>30</sup> 반면 저체중출생아에서의 코르티손 농도 변화도 정상군에서 보이는 결과와 유사한지 여부에 대해 알아보하고자 하였고, 본 연구는 정상체중아군에 비해 저체중출생아군에서 제대혈에서의 코르티손이 낮았으며 특히 제대동맥에서의 코르티손 농도가 유의하게 감소하였음을 보여주고 있다. 이는 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도 감소가 제대정맥에서의 코르티손 농도를 감소시킬 것으로 예상되는 것과 일치하는 결과이었으며 흥미로운

점은 특히 제대동맥에서의 코르티손 농도가 유의하게 감소하였다는 점이다.

제대혈에서의 코르티손 값은 코르티손으로의 변환이 줄어든 상태이므로 저체중출생아군에서 정상체중아군에 비해 감소할 것으로 예상되었다. 하지만 제대동맥에서만 유의하게 감소하였고, 제대정맥에서는 감소하는 경향을 보이지만 유의한 차이는 없었는데 이는 태반 이외의 태아 조직에 산재해 있는<sup>34</sup> 11 $\beta$ -HSD2 활성도의 변화가 제대동맥 코르티손 농도 변화에 일정한 역할을 하기 때문으로 추측된다. 태반 이외에 ‘태아조직’에 산재해 있는 11 $\beta$ -HSD2 활성도 역시 감소해, 태아 순환을 마치고 나와 태아 11 $\beta$ -HSD2의 영향을 받은 제대동맥혈에서 코르티손 값이 상대적으로 더 감소하는 것이 원인일 것으로 생각해 볼 수 있다.

태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도를 나타내는 생물학적 지표는 제대혈에서의 코르티손/코르티솔 비로 예측할 수 있으며 본 연구에서 모체혈과 제대혈의 코르티손/코르티솔 비를 측정함으로써 저체중출생아에서의 태반 11 $\beta$ -HSD2 작용기전을 알아보고자 하였다. 모체혈에 비해 제대혈에서의 코르티손/코르티솔 비는 증가하였으며 제대동맥에서의 코르티손/코르티솔 비는 정상체중아군에 비해 저체중출생아군에서 감소하였는데 이는 저체중출생아의 병태생리기전에 있어서 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도가 두 스테로이드 대사에 연관이 있음을 나타내는 소견으로 해석된다.

저체중출생아군에서 제대동맥의 코르티손/코르티솔 비가 정상체중아군에 비해 유의하게 낮은 이유는 태아 11 $\beta$ -HSD2 기능 부전이나 이들 두 종류의 스테로이드 대사의 이상을 의미하는 것으로 볼 수 있다. 이러한 결과는 기존의 태아의 발육과 성장을 저하시키는 병태생리를 보이는 임신성고혈압이나 자궁내태아발육부전에서 보이는 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현 저하와 일치할 뿐만 아니라,<sup>10</sup> 임신성고혈압과 같은 동반된 질환이 없는 저체중출생아에 있어서도 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현 저하와 태아 11 $\beta$ -HSD2 활성도 이상이 연관이 있음을 알 수 있다. 또한 코르티손/코르티솔 비가 저체중출생아군 제대동맥에서는 예상대로 유의하게 감소했지만, 제대정맥에선 유

의하게 감소하지 않은 이유는, 명확하진 않지만 태반 11 $\beta$ -HSD2와 반대 작용을 하는 태반 11 $\beta$ -HSD1의 활성도 변화와 태아 자체적으로 행하는 스테로이드 제거율의 변화 때문으로 추측된다.

결론적으로 본 연구는 기존의 임신 합병증에서 보였던 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도와 발현 저하가 저체중출생아의 경우에서도 나타났으며, 특히 저체중출생아의 제대동맥과 제대정맥의 코르티손, 코르티솔 농도의 변화와 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도의 저하가 제대동맥에서의 코르티손/코르티솔 비의 감소와 연관이 있음을 보여주었다. 이를 통해 저체중출생아에서 태아 11 $\beta$ -HSD2 활성도 감소가 태아의 성장과 발육에 있어 태반 11 $\beta$ -HSD2 활성도 감소와 함께 중요한 역할을 한다는 근거를 제시하고 있음을 확인하였다. 또한 코르티솔, 코르티손 농도 변화를 해석 하는데 다른 태반 조절인자의 역할에 대한 연구가 필요할 것으로 보이며, 앞으로 이에 관한 좀 더 발전된 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-55.
2. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 307-19.
3. Cetin I, Foidart JM, Miozzo M, Raun T, Jansson T, Tsatsaris V, et al. Fetal growth restriction: a workshop report. *Placenta* 2004; 25: 753-7.
4. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol* 2005; 20: 301-22.
5. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270-83.
6. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Forsén T, Phillips DI, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350,000 person-years. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 655-63.
7. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298(6673): 564-7.
8. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 545-53.
9. Law CM, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 1991; 66(11): 1291-5.
10. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age



64. BMJ 1991; 303(6809): 1019-1022.
11. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. BMJ 1990; 301(6746): 259-62.
12. Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW. Prenatal origins of adult disease. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20: 132-8.
13. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? Lancet 1993; 6: 355-7.
14. Cole TJ, Blendy JA, Monaghan AT, Kriegstein K, Schmid W, Aguzzo A, et al. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. Genes Dev 1995; 9: 1608-21.
15. Ballard PL. Glucocorticoids and differentiation In: Glucocorticoid Hormone Action (Monographs in endocrinology). (Rousseau GG, ed) Berlin: Springer-Verlag; 1979: 493-7.
16. Clark PM, Hindmarsh PC, Shiell AW, Law CM, Honour JW, Barker DJ. Size at birth and adrenocortical function in childhood. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45(6): 721-6.
17. Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. Mol Cell Endocrinol 2001; 185: 61-71.
18. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. Reproduction 2004; 127(5): 515-26.
19. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 110: S99-107.
20. Murphy BE, Clark SJ, Donald IR, Pinsky M, Vedady D. Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. Am J Obstet Gynecol 1974; 118(4): 538-41.
21. Yang K. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: barrier to maternal glucocorticoids. Rev Reprod 1997; 2: 129-32.
22. Burton PJ, Waddell BJ. Dual function of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in placenta: modulating placental glucocorticoid passage and local steroid action. Biol Reprod 1999; 60: 234-40.
23. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. Ann N Acad Sci 2004; 1032: 63-84.
24. Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1660-8.
25. Kitanaka S, Tanae A, Hibi I. Apparent mineralocorticoid excess due to 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a possible cause of intrauterine growth retardation. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 353-9.
26. Sanchis R, Sancho TM, Guerri C. The effects of chronic alcohol consumption on pregnant rats and their offspring. Alcohol 1986; 21(3): 295-305.
27. Campbell AL, Murphy BE. The maternal-fetal cortisol gradient during pregnancy and delivery. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 435-40.
28. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. Clin Endocrinol 1997; 6(2): 161-6.
29. Whincup PH, Cook DG, Shaper AG. Early influences on blood pressure: a study of children aged 5-7 years. BMJ 1989; 299(6699): 587-91.
30. Law CM, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. Arch Dis Child 1991; 66(11): 1291-5.
31. McTernan CL, Draper N, Nicholson H, Chalder SM, Driver P, Hewison M, et al. Reduced placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4979-83.
32. Shams M, Kilby MD, Somers DA, Howie AJ, Gupta A, Wood PJ, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. Hum Reprod 1998; 13: 799-804.
33. Pokoly TB. The role of cortisol in human parturition. Am J Obstet Gynecol 1973; 117: 549-54.
34. Stewart PM, Murry BA, Mason JI. Type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human fetal tissues. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 1529-32.

---

**「국문초록」**

**목적:** 태반 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2는 모체혈의 코르티솔로부터 태아를 보호하는 기능적 장벽 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 임신성고혈압과 같은 태반부전과 관련된 경우 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현은 감소하며 모체혈과 태아혈의 혈중 코르티솔과 코르티손 농도의 변화가 발생한다. 본 연구는 저체중 출생아들에 있어서 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현의 변화와 이와 관련하여 모체혈과 제대혈의 코르티솔, 코르티손 농도 변화를 측정하여 태반 11 $\beta$ -HSD2의 역할과 출생 시 체중에 미치는 영향에 대해 규명하고자 하였다.

**연구방법:** 2009년 3월부터 2010년 3월까지 재태 연령 37주 이상에서 42주 미만 사이의 임신부를 대상으로 분만 시 정상체중아를 분만한 15명을 정상체중군, 2,500 gm 미만의 저체중아를 분만한 12명의 임신부를 저체중군으로 정의하고 이들을 대상으로 각각 태반 11 $\beta$ -HSD2 mRNA 발현을 중합효소연쇄반응 (real-time RT-PCR)을 이용하여 정량 분석을 시행하였다. 두 군 모두 모체혈, 제대혈에서 코르티솔, 코르티손 농도를 측정하였다.

**결과:** 저체중군에서 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현은 유의한 감소를 보였다. 정상체중군과 저체중군의 코르티솔 값은 모두 모체혈이 제대혈에서 보다 높았다. 제대동맥에서 정상체중군보다 저체중군에서 코르티솔 농도가 유의하게 낮았고 코르티손 농도는 정상체중군과 저체중군 모두 모체혈에서 낮았다. 제대동맥의 코르티손 농도는 저체중군에서 유의하게 낮았다. 코르티손/코르티솔 비는 두 군 모두에서 모체혈이 제대혈에 비해 유의하게 낮았고 제대동맥에서 정상체중군에 비해 저체중군에서 감소하였으며 제대정맥은 유의한 감소를 보이지 않았다.

**결론:** 저체중출생아군에서 태반 11 $\beta$ -HSD2 발현과 활성도의 저하가 모체혈과 제대혈에서의 코르티손과 코르티솔 농도의 변화와 관련이 있으며, 이는 출생 시 체중에 영향을 줄 수 있음을 확인하였다. 태아의 발달과 성장에 있어 중요한 글루코코르티코이드 호르몬 대사의 태반 11 $\beta$ -HSD2 역할과 이에 영향을 주는 다른 요인들에 대한 추가 연구가 필요하다. 또 예상과 다른 코르티솔, 코르티손 농도 변화는 다른 태반 placental endocrine regulator의 영향을 고려해야 하고, 앞으로 이에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 태반, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 저체중출생아, 코르티솔, 코르티손

---