

— S-113 —

Gsa 유전자 변이를 동반한 McCune-Albright 증후군 1예

성균관대의대 삼성제일병원 내과, 산부인과¹, 병리과²

정필호, 박찬문, 황정규, 임창훈, 정호연, 한기욱, 장학철, 한인권, 민현기, 고창원¹, 홍성란²

McCune-Albright 증후군은 성조숙증, 피부에 이상색소침착과 다발성 섬유성골이형성증을 특징으로 하는 질환으로, 이 질환의 병인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진바는 없지만, 최근 이들 환자에서 c-AMP를 지속적으로 생성시키는 자극성 G 단백질의 α subunit (Gsa) 유전자의 돌연변이가 관찰되고, 이러한 돌연변이가 adenylate cyclase를 지속적으로 자극시킴으로써 c-AMP에 반응하여 증식하는 세포들의 과기능을 유발하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 Gsa 유전자 돌연변이를 입증한 McCune-Albright 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다. 증례: 18세 여자가 3년전부터 시작된 좌측대퇴부 통증을 주소로 내원하였다. 과거력상 5세경 초경, 8세경 유두발달, 13세경 음모 나면서 월경통을 경험하였으며, 가족력상 특이사항은 없었다. 체중 69kg, 신장 155cm이며, 우측 견갑부 및 배부에 갈색의 불규칙한 색소침착(cafe-au-lait spots)과 좌고관절의 외전운동장애가 관찰되었으나, 유방발육 및 외성기는 외관상 정상이었다. 검사실소견상 말초혈액, 전해질, 뇨검사는 정상이었고, 혈액생화학 및 호르몬검사상 alkaline phosphatase 가 1647 IU/L로 증가되어 있었으나 calcium, phosphate는 정상범위였다. estradiol, LH, FSH는 각각 25pg/ml, 0.5mIU/ml, 3.4mIU/ml로 낮은 정상범위내이거나 정상이하의 수치를 보였다. 단순두개골 방사선 소견상 심한 골비후, 경변성 변화와 함께 다발성 낭성변화를 보이고 있으며, 단순골반 방사선소견상 심한 낭성변화와 대퇴골의 내반고 변형이 관찰되었다. 골생검상 비교적 균일하게 증식된 섬유조직 속에 소량의 불규칙한 골소주가 관찰되었다. 복부초음파상 우측난소의 정도의 비대 관찰되어 복강경시술하에 난소생검을 하였고, 조직검사상 낭포성 follicle이 관찰되었다.

환자의 말초혈액, 뼈 그리고 난소조직으로부터 각각의 DNA를 추출하여 Gsa 유전자에 대한 direct DNA sequencing을 하여, 뼈세포와 난소조직의 DNA에서 codon 201의 염기서열이 CGT가 TGT로 치환됨으로써, Arginine이 Cystein으로 치환되어 있음이 관찰되었다.

— S-114 —

배양된 원위 메산지음세포에서 고농도의 포도당이 VEGF 발현에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 내과학교실

김난희¹, 오정현, 김용현, 박이병, 김상진, 백세현, 최동섭

고혈당은 혈관 내피 세포의 기능 장애를 유발하며 내피세포의 투과력 증가와 세포 증식을 야기한다. 이는 당뇨병성 미세혈관 합병증의 중요한 병인으로 작용하며 여러 중간 매개 물질들이 밝혀져 있고 최근 VEGF(vascular endothelial growth factor)가 당뇨병과 고혈압에서 내피세포 기능부전에 관여함이 알려지고 있다. VEGF는 강력하게 내피세포 투과력을 증가시키며 신생혈관 생성을 자극하는 31-42kD의 heparin결합성 성장인자로서 현재까지 인체에서 VEGF 206, 189, 165, 121 등 4가지 이상의 alternative splicing variant가 보고되어 있으며, 원저에서는 VEGF 188, 164, 120등이 유사체이다. 생체내 실험에서 당뇨병성 증식성 망막병증의 병인에 VEGF가 작용하며 protein kinase C(PKC) inhibitor 투여시 VEGF 발현의 감소와 함께 증식성 망막증의 치료 효과를 보고한바 있고, 혈관 평활근 세포에서도 고농도의 포도당 조건하에서 VEGF 발현이 증가하며 이 역시 PKC 경로를 통한 것으로 생각된다. VEGF는 정상적으로 신장세포 상피세포에서 생성되며 최근의 보고에 의하면 메산지음세포에서도 증가된다고 하며 이는 인접한 사구체 내피세포의 작용을 조절할 것으로 생각된다. 특히 당뇨병성 신증에서 사구체 여과율의 증가와 내피세포 증식에 VEGF가 관여할 것으로 생각되어 배양된 메산지음세포에서 고농도의 포도당에 의한 VEGF 발현의 증가와 이러한 과정이 PKC에 의해 중재되는지를 알아보고자 본 실험을 실행하였다.

원위의 4-6번째 계대배양된 메산지음세포를 normal glucose (5mmol/L, NG) 0, 3, 6, 24시간, medium glucose (15mmol/L, MG) 0, 3, 6, 24시간, high glucose (30mmol/L, HG) 0, 3, 6, 24시간, high glucose 투여후 PKC 억제제인 Calphostin-C를 부여한 군의 VEGF의 발현을 만정량 RT-PCR과 western blot을 시행하여 비교하였다. PCR 생성물은 VEGF 188, 164, 120의 세가지 splicing variant를 증폭하였고 길이가 각각 514, 462, 330bp였다. VEGF164와 β_2 microglobulin의 발현비율이 NG에 비해 HG 3시간에 약 27배, HG 6시간에 6.47배로 의미있게 증가하였으며, VEGF120의 발현과 β_2 microglobulin의 발현비율은 HG 3시간에 약 56.9배, HG 6시간에 17.18배로 증가하였다. HG 처리후 Calphostin C 투여시 3시간에 VEGF 164, 120의 발현비율이 NG에 비해 각각 3.59, 5.27배로 증가하여 HG 3시간보다 유의하게 감소하였다. VEGF 단백질의 발현역시 HG, MG 3시간에서 증가하는 양상을 보여 당뇨병성 신증발현의 비교적 초기단계에 VEGF가 관여하며 이는 PKC 활성화와 관련이 있는 것으로 생각된다.