

# 제5장 유전성 유전자 질환 (Inherited Genetic Diseases)

표 27.1 몇몇 흔한 질환에서의 중요한 HLA 연관

HLA	질환	환자에서의 빈도(%)	일반 모집단에서의 빈도(%)	비교위험도*
A3	혈색소증	75	13	20
B17	건선	38	8	7
B27	강직척추염	> 90	8	> 100
	라이터증후군	75	8	35
B47	선천성 부신과형성증	17	0.4	51
Cw6	건선	> 50	9	> 10
DR2	기면증	~100	16	> 100
	구드페스튜어증후군	88	32	16
	다발성 경화증	57	21	5
	전신홍반루푸스	> 70	16	> 12
DR3	전신홍반루푸스	50	25	3
	복강 질환	60	12	11
	비인슐린의존성당뇨병	50	12	7
DR4	비인슐린의존성당뇨병	38	13	4
DR3/DR4	비인슐린의존성당뇨병			33
DR5	소아류마티스관절염	50	16	5
	약성빈혈	25	6	5

HLA, 인체조직적합항원.

\*비교위험도 = ad/bc, a = 항원을 보유한 환자의 수, b = 항원을 보유한 대조군의 수, c = 항원을 보유하지 않은 환자의 수, d = 항원을 보유하지 않은 대조군의 수.

HLA : human leucocyte antigen, 인간의 중요 조직 적합항원

표 38.1 발생빈도의 대략적 내림 순으로 나열한 미세결손 연관 증후군의 예

증후군	결손된 부분
디조지/입천장심장얼굴증후군	22q11
윌리엄스증후군	7q11.23
스미스-마제니스증후군	17p11.2
프라더-윌리엄스증후군	15q11(부계의)
안젤만증후군	15q11(모계의)
울프-허쉬호른증후군	4p16.3
랑저-기디온증후군	8q24.1
루빈스타인-테이비증후군	16p
α-지중해빈혈과 정신지연	16p13.3
밀러-Dieker 뇌이랑없음증	17p13.3
Alagille 증후군	20p11
WAGR 증후군(Wilm 종양, 무홍채증, 생식기관이상, 정신지연)	11p13
망막모세포종	13q14.1

표 35.3 X-연관열성질환

X-연관열성질환	빈도/남아/ 출생 1000명당*
G6PD 결핍(지형적으로 매우 다양함)	0~6500
적색맹과 녹색맹	800
유약X증후군	5.0
비특이적X연관정신지연	5.0
뒤시엔느 근이영양증	3.0
혈우병 A	2.0
베커 근이영양증	0.5
혈우병 B	0.3
무감마글로불린혈증(X-연관성)	0.1

표 35.4 X-연관우성질환

저인산혈증(비타민 D 저항성 구루병)
색소실소증(남성은 치사)
레트증후군(남성은 치사)
Oro-facio-digital 증후군

❖ Indication for chromosome analysis

- 의심되는 염색체 이상
- 다발성 선천성 기형과 발육지체
- 성기능장애질환
- 진단되지 않은 정신지체
- 확실한 악성(암)
- 불임이나 습관성 유산
- 사산 이나 신생아 사망

표 35.1 상염색체 우성질환

상염색체 우성질환	빈도/ 출생 1000명당*
1 우성귀경화증(내이의 뼈의 과도증식으로 인한 진행난청)	3.00
2 가족성고콜레스테롤혈증 (혈액 내의 콜레스테롤 농도의 증가)	2.00
3 불완전상아질발생(치아의 상아질이 형성되지 않음)	1.20
4 성인다낭콩팥병	1.00
5 다발성외골증(뼈 표면의 뼈 증식)	0.50
6 헌팅턴병(중추신경계의 점진적인 퇴화)	0.50
7 신경섬유종증(피부와 신경계에 종양과 같은 증식)	0.40
8 근육긴장퇴행위축(특정한 근육의 심각한 위축)	0.20
9 선천성구형적혈구증(구형적혈구를 동반한 용혈빈혈)	0.20
10 연골무형성증(17장 참조)	0.20
11 마르판 증후군(17장 참조)	0.10
12 가족성대장폴립증(대장에서 전암성 증식)	0.10
13 우성실명	0.10
14 우성선천성청각장애	0.10
15 기타	~2.00
합계	~11.5/1000

\*유럽의 빈도

표 35.2 상염색체 열성질환

상염색체 열성질환	빈도/ 출생 1000명당
1 남성섬유종(18장 참조)	0.50
2 열성정신지연	0.50
3 선천성청각장애	0.20
4 페닐케톤노증(18장 참조)	0.10
5 척수근위축증	0.10
6 열성실명	0.10
7 선천부신과형성증(여성의 남성화)	0.10
8 기타	~0.30
합계	~2/1000

## 유전성질환 및 위험인자의 검출을 위한 개인적 유전선별검사

- 개인의 유전체를 정확하게 검색할 수 있는 탐색자 -> 환자의 질병 진단 용이
- 페닐케톤뇨증(PKU)
  - : 선천성 대사이상증, 신생아 조기 진단 및 치료 요망
  - : 진단법
    - 건조혈액을 사용하는 세균억제검사법 -> 매우 민감하지만 특이적이지 못함
    - 현재... 선천성 대사이상 선별검사 동시 수행
    - DNA probe 개발 요망

# 혈액응고 인자 5번-라이덴 연관 혈전증

## ➤ 정맥혈전증의 주요 원인

- 혈액응고 인자의 유전자 돌연변이
- Ex) 혈액응고 인자 5번-라이덴 연관 혈전증

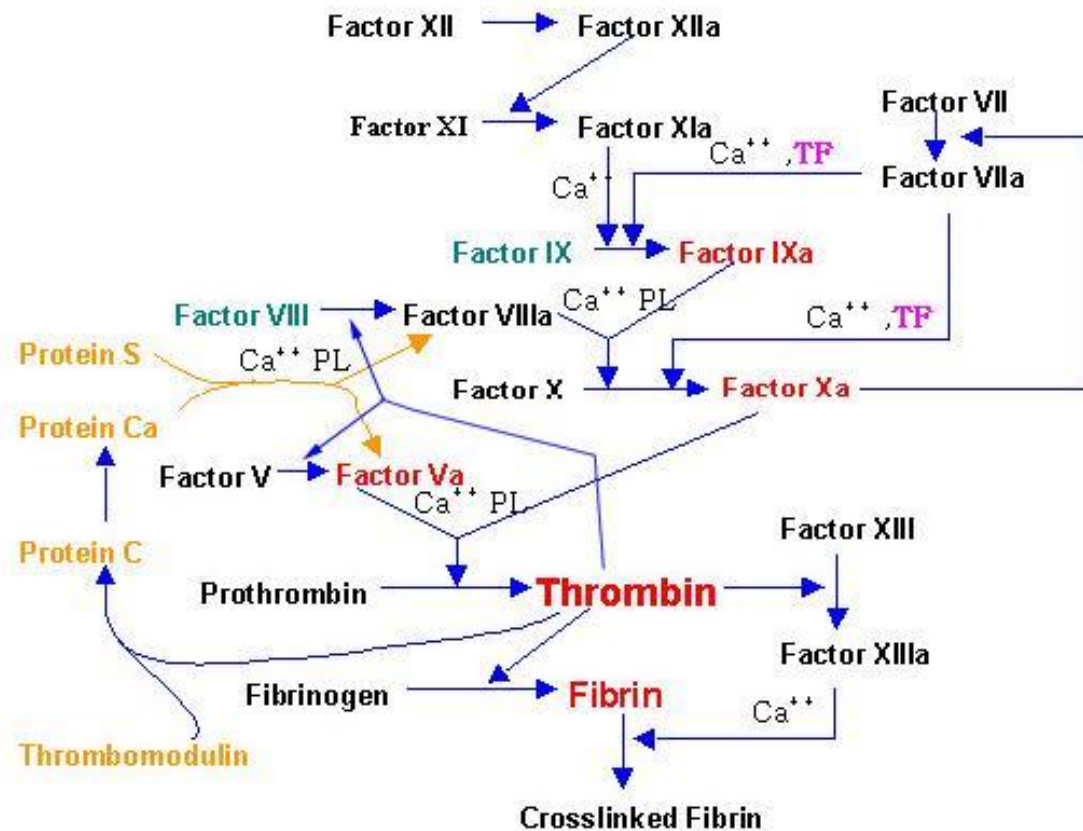
: 혈액응고 인자 5번에 point mt. (bp, G1691A → codon, Q506R)

## ➤ 혈액응고 기작

- 13개 혈액응고 인자의 연쇄증폭작용

## ➤ 혈액 항응고 기전 중 단백질 C

: 활성화된 5번과 8번 응고 인자를 억제



➤ 혈액응고 인자 5번-라이덴의 돌연변이 검사

- 그림 5-1

- 그림 5-2

: 제한 절편 길이 다형태 분석

(restriction fragment length polymorphism)

: PCR → MnlI 처리 → gel electrophoresis

(정상 유전자 163bp, 이형접합체 163 & 200bp, 돌연변이 유전자 200bp)

➤ 혈액응고 인자 5번-라이덴

- 상염색체 우성으로 유전

- 이형접합체 mt.

: 5-10배 정도 혈전증의 발병률 높음

- 동형접합체 mt.

: 50-100배 정도 혈전증의 발병률이 높음

- 돌연변이 혈액응고 인자 5번

: 활성화된 단백질 C에 의해 비활성화 되지 않음

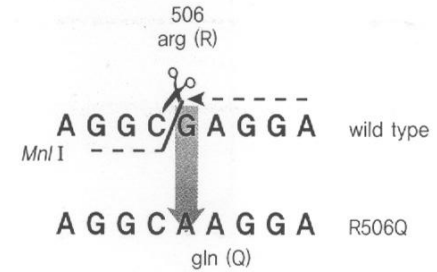


그림 5-1. 혈액응고 인자 5번-라이덴 돌연변이에 의해 염기가 G에서 A로 바뀌어 MnlI 제한효소 절단 부위가 없어진다.

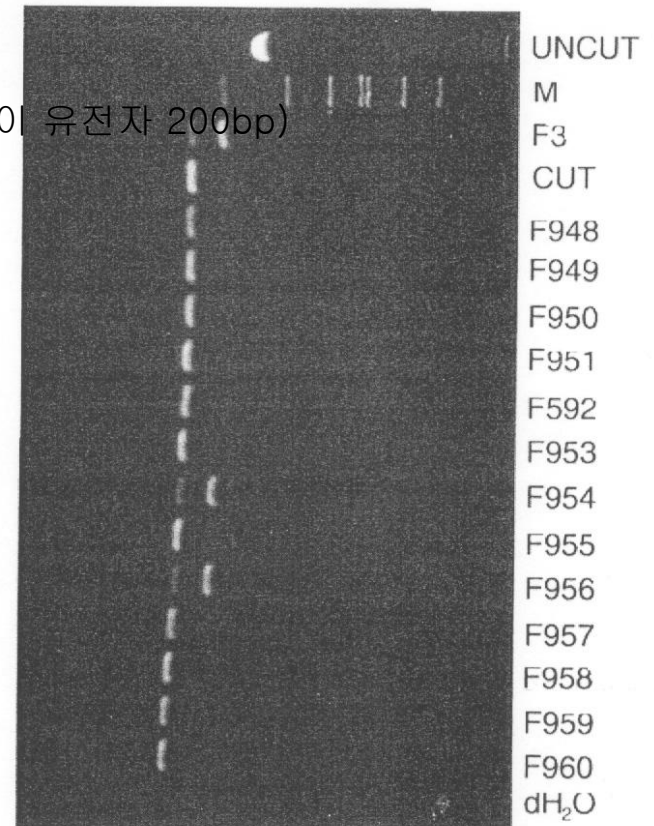


그림 5-2. 중합효소연쇄반응 후 제한효소 MnlI로 처리한 후 전기영동한 경우로 혈액응고 인자 5번-라이덴의 돌연변이를 보여 준다. 그림에서 F3은 이형접합체의 양성 예이고 Cut은 음성 예이다. F954와 F956 두 예에서 이형 접합을 나타낸다.

# 혈색소침착증

## ➤ 선별검사

- 혈청 내 트랜스페린 포화도(transferrin saturation) 측정
- 검사 결과 60% 이상인 경우 페리틴 양과 간기능 검사 시행 -> 체내 철분 양과 간생검 시행
- 선별검사 필요성 : 합병증 예방

## ❖ 합병증

- : 간에 철분 축적 -> 간기능 부전 -> 간경변
- : 췌장에 철분 축적 -> 당뇨병

## ➤ 유전자 검사

- HFE (OMIM 602421 ; Locus ID 1080) 유전자 돌연변이 검색

**표 5-2. 유전성혈색소침착증의 유전자형**

유전자형	백인의 빈도 (전체 인구비 %)	유전성혈색소침착증 환자 중의 빈도	질병 양상
wt/wt	55-60	<0.1	증상이 없다
wt/C282Y	13	2-3	보인자 철분 축적은 드물다
C282Y/C282Y	0.5	80-90	철분 축적의 가능성 매우 높다
wt/H63D	25	1	증상이 없다
H63D/H63D	2	3	철분 축적은 드물다
C282Y/H63D	2	3-5	철분 축적은 드물다

그러나 간혹 오기도 하는데 대개 경미하다

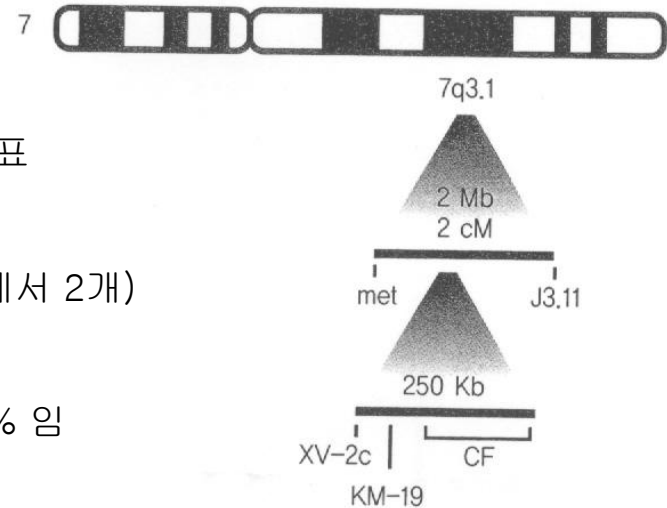
# 낭성섬유증

## ▶ 낭성섬유증 유전자의 발견 역사

- 프랜시스 콜린스 (Francis Collins, human genom project의 수석 책임자)
- 1985년, 교차반응의 자료 분석 결과 7q3,1(7번 염색체의 장완)  
유전학적 검사 결과 *met*와 *J3.11* 사이에 있음

## ▶ 그림 5-4

- 2Mb = 2cM
- 1989년, 낭성섬유증 유전자와 돌연변이 ( $\Delta F508$ ) 발표
- 낭성섬유증 환자의 경우,  
: 3개의 염기 결손(codon 507에서 1개, codon 508에서 2개)  
-> 508 번째 페닐알라닌 사라짐  
: 약 1,000여 가지의 돌연변이 중  $\Delta F508$  -> 70-85% 임



정상	▶	ATC	ATC	TTT	GGT	GTT
		506	507	508	509	510
		Ile	Ile	Phe	Gly	Val
낭성섬유증	▶	GGT	AT-	--T	ATC	GTT

그림 5-4. 염색체 7번의 모식적인 그림으로 상염색체 열성 유전하는 흔한 질환인 낭성섬유증의 원인이 되는 유전자의 돌연변이를 보여 준다.

➤ 낭성섬유증의 유전학

- 상염색체 열성으로 유전

- 7번째 염색체의 낭성섬유증 유전자(CFTR, OMIM 235200 ; Locus ID 3077)의 결함

- CFTR (CF transmembrane conductance regulator)

: 염화이온의 통로, 기능 상실 시 염화이온의 분비 억제 -> 수분 분비 감소

: 호흡기의 기관세포 및 분비세포 -> 폐렴, 체장의 외분비선 등 -> 영양부족

- 유전자 분석의 유용성

: subtype 별 증상이 다양함 -> 증상의 심각성 예측 & 폐렴 등 발생 시 적절한 치료 가능

- 산전진단의 유용성

: 가족력이 있는 경우 관련 진단 가능

: 보인자의 경우 낭성섬유증 2세를 안 낳을 수도..

➤ 치료법

- 호흡기에 직접 작용하는 항생제 토브라마이신 흡입

- 도나제 (dornase) : 기관지 분비물을 용해하는 DNA 분해효소

- 아밀로라이드 (amiloride) : 나트륨 통로 억제제

이온의 출입을 조절하여 기관지의 수분 분비를 증가시킴

- 유전자 치료 : 정상 낭성섬유증 유전자를 지닌 벡터 흡입

# 동맥경화증

- 죽상판 (atheromatous plaque)에 의해 손상된 혈관 -> 혈액순환 장애 & 혈관 내 혈액응고
- 동맥경화증 관여 인자 : 지질대사, 혈액응고 과정, 혈소판 활성화 인자, 동맥혈관 세포의 증식, 혈류 etc.

✓ 그림 5-6 : 콜레스테롤과 중성지질의 대사과정

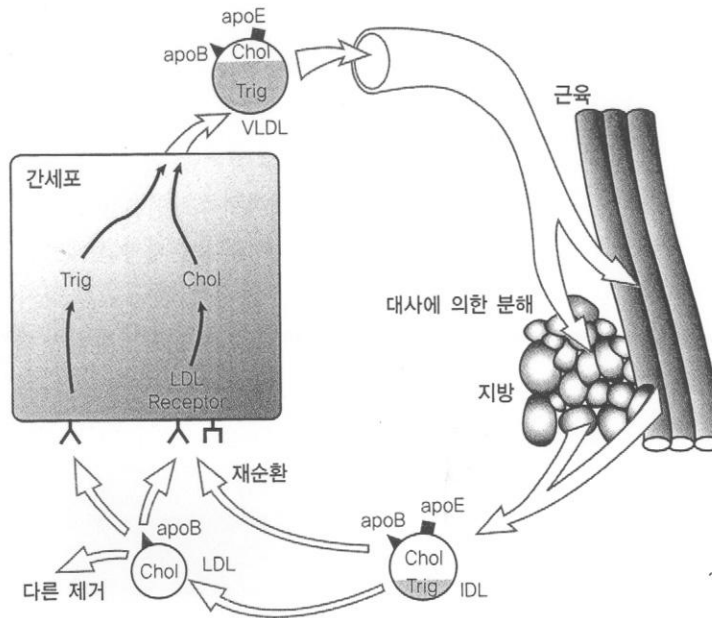


그림 5-6. 콜레스테롤과 중성지질의 대사 과정으로 지질의 재순환 및 치료를 위한 접근점이 될 수 있는 맥락을 보여 준다.

➤ ApoE

- 동맥경화증에 관여하는 유전학적 소인

- 아포지방단백 (apolipoprotein)

: 혈청 지질과 결합하여 18종류 이상의 지방단백 분자를 구성

: 세포로부터 지질의 분비와 흡수, 혈중 지질 운반 등의 기능 수행

- apoE의 유전자

: 세 개의 대립형질 (E2, E3, E4) 존재

: E3/E3에 비해 E3/E4 형 -> 저밀도지질단백 10-20 mg/dL 높고

E3/E2 형 -> 저밀도지질단백 10-20 mg/dL 낮음

: E2/E2 형 -> 가족성 고지혈증 III형 환자에게서 주로 발견됨

: E4/E4 형 -> 관상동맥질환 외에도 알츠하이머병과 대장암 등이 다른 유전자 형에 비해 2.9배 높음

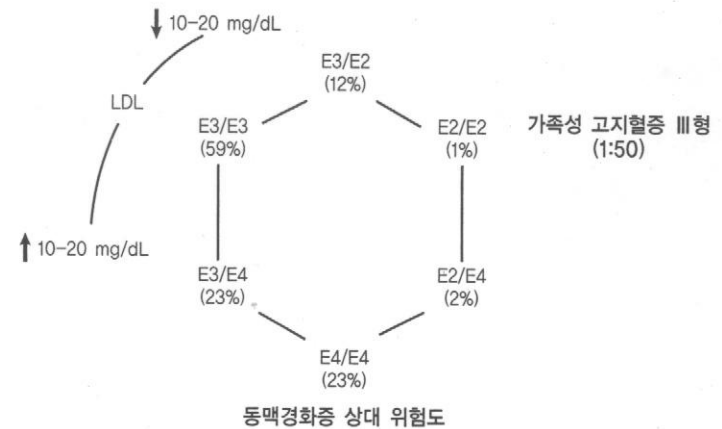


그림 5-7. apoE 대립유전자들의 빈도와 동반하기 쉬운 위험질환들을 정리하였다.

➤ 녹아웃 마우스와 지질 수용체 이식

- 동맥경화증 치료법으로 지질단백질 수용체 이식을 새로운 분자유법으로 고려 중

-> 지질단백질 수용체의 기능 분석이 우선

: knockout mouse 사용 (그림 5-8)

정상 마우스에 방사선 조사 -> 골수기능 상실

-> 저밀도지질단백질 수용체 / apoE 수용체 유전자를 제거한 마우스의 골수 이식

-> 이식된 골수가 정상적인 역할을 수행하게 되면

대식세포에 LDL-R 또는 apoE-R가 없는 융합 마우스 탄생

대조군 : 방사선 조사한 마우스에 정상 골수 이식

결과 : apoE-R가 없는 대식세포를 지닌 마우스 -> 동맥경화증 증가

LDL-R가 없는 대식세포를 지닌 마우스 -> 죽상판 크기 작음

➤ HMG-CoA 환원제 억제제인 스타틴 계열의 약물

: 지질단백질 수용체를 조절하는 약물 -> LDL과 VLDL의 농도 감소

➤ 골수이식을 통한 유전자 치료

# 당뇨병

- 혈당이 높아지는 질환

제1형 : 췌장의 베타세포가 파괴되어 인슐린 분비가 안 되는 경우

제2형 : 인슐린 양이 부족하거나 조직세포가 인슐린에 반응하지 않는 경우

## ▶ 치료법

- 인슐린을 직접 주사

- 인슐린을 분비하는 세포 이식

Ex) 췌장의 베타세포 이식

- 인슐린 유전자 이식 시도

I. 외가닥 인슐린 유사체 (single chain insulin analogue, SIA) 제작

: C 부분 대신 짧은 유전자 코드 삽입

: 인슐린 수용체 부착율 28%, 혈당 감소 효능은 정상 인슐린의 40-50%

II. Promoter (정상 유전자와 같이 인슐린 분비를 자극하는 외부 시그널에 반응하도록)

① 간세포 특이 L-형 피루빈산염 키나제 (hepatocyte specific L-type pyruvate kinase, LPK)

- 그림 5-9 : LPK-SIA 유전자 (그림 1-6 비교)

: 포도당이 인슐린의 분비를 촉진하는 것과 같은 방법으로 자극 가능

② 장내 분비 K (gut endocrine K) 세포로부터 얻은 promoter

III. 아데노 연관 바이러스를 사용하여 유전자 삽입

➤ The management of genetic disease

- 대사 기능이상의 교정

: 환경적 제한, 결핍의 대체, 대사의 전환, 효소 억제,

효소 대사기능의 강화(보조인자 투여), 축적된 대사물의 고갈(공팔 투석)

- 유전자 발현의 조절

- 유전자 대체

➤ Gene therapy

유전자를 원하는 데로 새롭게 만들고

새로운 조절부위를 삽입하고

바이러스 벡터에 넣어

당뇨병을 앓고 있는 개체에 주입