정상 산모들과 임신중독증 산모들의 혈청 중 Nephrin 발현의 차이

연세대학교 대학원
의학과
김빛나래
정상 산모들과 임신중독증 산모들의 혈청 중 Nephrin 발현의 차이

지도교수 박용원

이 논문은 석사 학위논문으로 제출함

2009년 12월

연세대학교 대학원
의학과
김빛나래
김빛나래의 석사 학위논문을
인준함

심사위원______________________인

심사위원______________________인

심사위원______________________인

연세대학교 대학원

2009 년  12월
감사의 글

우선 무엇보다 다른 사람에 비하여 길었던 대학원 석사 과정 동안 본 논문이 나오기까지 각별한 노고와 관심을 아끼지 않으시고 지도해 주신 박용원 교수님께 진심으로 깊은 감사를 드립니다. 아울러 논문에 대한 지도 편달을 아끼지 않으신 권영근 교수님, 최종락 교수님께 깊은 감사 드립니다. 또한 논문 준비와 실험 과정에 여러 우여곡절이 많았음에도 불구하고 본 실험에 대하여 누구보다 관심을 가지시고 세심한 조언과 지도를 해 주신 권자영 교수님께도 다시 한번 감사 드립니다. 따로 언급 드리진 않았지만 긴 시간 동안 오늘에 이르기까지 사랑과 격려로, 하지만 잘못이 있을 때는 가차없는 질책으로 저를 이끌어주신 산부인과의 다른 모든 교수님들께도 감사 드립니다. 마지막으로 언제나 협이 되어준 소중한 가족들, 부모님과 동생 여울이, 남편과 아들 규진이, 딸 규라에게 사랑을 전하며 이 논문을 드립니다.

저자 츠
<차례>

국문 요약 ........................................................................................................... 1

I. 서 론 ............................................................................................................. 3
   1. 연구 배경 .............................................................................................. 3
   2. 연구 목적 및 범위 ............................................................................... 5

II. 연구 대상 및 방법 .................................................................................. 7
   1. 연구 대상 ............................................................................................. 7
   2. 연구 방법 ............................................................................................. 7
      가. 검체 수집 ......................................................................................... 7
      나. Western blotting ............................................................................. 8
      다. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ......................... 9
   3. 통계 분석 ............................................................................................. 9
III. 결 과 .................................................................................................................10

1. 산모의 특성 .............................................................................................................10

2. 임신중독증 산모군과 정상 산모군 사이의 혈증
   네프린 발현의 비교 분석 .........................................................................................14

IV. 고 칠 .....................................................................................................................16

VI. 참고 문헌 .............................................................................................................20

영문 요약 ..................................................................................................................26
그림 차례

Figure 1. Expression of nephrin in normal and preeclamptic sera by Western blot  ..........14
Table 1. Clinical characteristics of the patients

표 차례
<국문요약>

정상 산모들과 임신중독중 산모들의 혈청 중
Nephrin 발현의 차이

서론: 네프린(nephrin)은 신장의 족세포(podocyte)의 틀새막
(slit membrane) 단백들 중 하나다. 네프린은 신질환에서
단백뇨와 동반되어 방출되는 것으로 알려져 있다. 그러므로
이번 연구의 목적은 정상 산모들과 임신중독중 산모들의 혈청
중 네프린 발현의 차이를 알아보고자 한다.

방법: 2008년 5월부터 9월까지 연세대학교 의과대학 부속
세브란스 병원 산부인과 외래를 방문하여 분만을 시행한 산모들
중에 20명의 산모들이 이번 연구에 참가하였다. 산모들은 두
그룹으로 나누었으며 임신중독중 그룹은 임신중독중으로
진단받은 13명의 산모가 포함되었고, 정상 그룹은 특이 병력이
없는 7명의 산모가 포함되었다. 이들에게서 분만 전 혈청을
채취하여 네프린의 발현 여부를 Western blot을 통하여
비교하였다.

결과: 두 산모 그룹간에 나이, 임신 주수, 출산 당시 산모의
체중, 혈청 요소질소 (BUN), 혈청 크레아티닌, 뇌중 크레아티닌

1
등은 차이를 보이지 않았다. 수축기 혈압과 이완기 혈압은 임신중독증 산모에서 유의하게 높았으며 (각각 152±14.18 mmHg vs 108.86±7.01 mmHg, P<0.001 그리고 93.15±7.49 mmHg vs 73.57±10.29 mmHg, P<0.001), 태어난 아기의 체중은 유의하게 낮았다 (2682.31±555.12 g vs 3365.71±401.12 g, P=0.011). 혈청 sFlt-1은 임신중독증 산모에서 15456.57 ±7670.37 pg/ml으로 정상 산모의 3594.84±1994.35 pg/ml 보다 더 높게 나타났다 (P=0.002).

혈청의 Western blot 실험 결과에서는 실험군 13 명 중 10 명 (76.9%)에서, 정상군 7 명 중 2 명 (28.6%)에서 네프린이 발현되었다. 즉 임신중독증 산모에서 네프린 발현이 증가되었으며 이는 통계학적으로 유의성을 보였다 (P<0.032).

결론: 임신중독증 산모의 경우 혈청에서 검출되는 네프린의 양이 정상 산모보다 증가됨을 알 수 있었다. 그러므로 본 저자는 이번 연구가 네프린이 임신중독증의 유의한 표지인자 중 하나 될 수 있음을 보여준 것이라 생각한다.
정상 산모들과 임신증후군 산모들의 혈청 중 Nephrin 발현의 차이

〈지도교수 박용원〉

연세대학교 대학원 의학과

김빛나래

I. 서론

1. 연구배경

임신증후군은 약 5%의 산모에서 이환 되며, 현재까지 전세계적으로 산모와 태아의 주요 사망 원인 중 하나이다. 임신증후군이란 임신 중 고혈압 질환으로, 그 특징은 전신적인 혈관계 이상으로 나타나며, 임신 20주 이후 새로 발현되는 고혈압과 단백뇨로 진단할 수 있다.1-3 임신증후군을 설명하기 위해서 임상 과정과 태반 발달의 이상, 산화적 스트레스, endothelial prostanoid와 산화질소 항산성의 손상, 유전자적 다형성증, 비정상적인 순환
자기향제, 비정상적인 모체의 전신적 염증반응 등 여러 가지 가설이 제시되고 있으나 아직 명확히 밝혀지지 않았다.\(^4\sim8\)

임신중독증의 병인으로는 혈관 경련과 내피 세포의 활성화가 특징적인 것으로 알려져 있다.\(^9\sim11\) 태반 형성에는 혈관 형성과 수용체-배위자 체계 등이 관여하는데, 이 과정에서 중요한 역할을 하는 것이 혈관 형성인자들이다.\(^7\sim9\) 태반 형성과정에 이상이 생기면 태반에 혈혈이 생기고 그에 따라 전신적으로 세포독성물질들이 분비되어 모체의 혈관 내피에 손상을 주게 된다.\(^12\) 또한 최근 연구들에 따르면 임신중독증에서 혈관 형성인자들의 조절에 이상소견이 보이는 것이 밝혀졌다.\(^1,9,13\sim20\) 그 대표적인 혈관 형성인자들이 placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이다. PIGF, VEGF 등은 임신기간 동안 증가하게 되어 혈관 형성과 혈관 이완물질들의 형성에 작용하게 되는데, 임신중독증에서는 PIGF는 감소하고 VEGF는 양적으로는 증가를 보이나 생물학적 활성을 오히려 감소하는 것으로 밝혀졌다.\(^21\sim22\) 또한 순환하는 혈관형성 억제인자인 sFlt-1은 증가하게 된다.\(^9,14\sim15,23\) sFlt-1은 VEGF의 soluble receptor로 VEGF에 결합하여 중화시키는 작용을 한다. 한 연구에서는 임신한 실험용 쥐에게 sFlt-1을 외부에서 주입한 경우 고혈압, 단백뇨, 사구체 내피증 (glomerular
endotheliosis)가 발병되는 것을 확인하였다. 11 즉 sFlt-1등의 순환하는 혈관 형성언자들이 임신중독증에서 단백뇨를 유발한다는 것이다. 이 과정에서 사구체 투과성의 유지에 중요한 역할을 하는 slit diaphragm의 단백질인 네프린 (nephrin)의 존재가 최근 연구들에 의해 밝혀져 왔다.

네프린은 transmembrane protein으로 immunoglobulin superfamily이다. 인간에서는 180 KDa의 분자 질량을 지닌다. 신장에서 네프린은 틀새먹 (slit diaphragm)의 구조적 기능으로 세포의 신호 전달 시 접합 분자의 역할과 기능을 가진다. 24 임신중독증에서 수반되는 단백뇨에서 네프린의 역할은 임신중독증 산모의 사구체에서 네프린과 synaptopodin의 발현 감소로 인하여 단백뇨를 일으키는 것으로 생각된다. 25 혈관 형성언자들과 네프린의 관계를 보면, VEGF의 농도는 틀세포 (podocyte)의 형상성 유지와 생존에 중요하며26, 네프린 발현을 조절하여 틀새막을 유지하는 데에 중요하다. 그리고 sFlt-1의 증가된 농도는 네프린과 같은 틀새막 단백질의 발현을 down regulation시킨다. 27

2. 연구 목적 및 범위

임신중독증에서 단백뇨의 발현은 신장의 사구체 손상으로 인한 것으로 틀세포에 의한 네프린 발현의 감소와 연관된 것으로 알려져 왔
다. 그러나 네프린 자체의 생간 감소가 아닌 세포에서의 shedding의 결과이며 사구체 투과성의 증진에 따른 사구체 내피 손상의 결과에 의한 것으로 생각된다.

본 연구에서는 산모 혈청을 통해 Western blot을 이용하여 정상 산모와 임신중독증 산모의 네프린의 발현 여부와 그 차이를 비교해보 고자 한다.
II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2008 년 5 월부터 2008 년 9 월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 산부인과에 내원한 산모들을 대상으로 두 그룹으로 나누어 첫째 그룹은 임신중독증을 진단 받은 산모들로, 아래의 조건을 갖춘 산모들을 대상으로 한다. 임신중독증은 임신 20 주 이후에 세롭게 진단 받은 고혈압과 단백뇨를 보이는 경우로 한다. 기준 혈압은 안정상태에서 측정 시 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우, 단백뇨는 dipstick 으로 검사시 1+ (30 mg/dL) 이상으로 체크되는 경우로 정의한다. 둘째 그룹은 임신 전 다른 질병은 진단 받은 적 없으며 임신 중 산모나 태아에게 다른 합병증이 없는 건강한 산모들로, 분만을 위해 병원을 내원한 산모들을 대상으로 한다.

2. 연구 방법

가. 검체 수집

검사물의 체취는 정상 산모의 경우 분만을 위하여 입원하는 당시 시행하였고, 임신중독증 산모의 경우 임신중독증을 진단 받고 입원하는 당시 시행하였다. 정맥 혈관을 통해 혈액 검사를 시행하고, 체취 된 혈액은 응고가 이뤄진 후 원심분리 (14,000 rpm, 10 분, 4℃)하여 상
충액을 획득하였고, 실험 전까지 -70℃ 냉동고에 보관하였다.

나. Western blotting

Bradford assay 로 환자 혈청 샘플을 단백질 정량 하였으며, 각 샘플당 30 µg 의 단백질에 SDS sample buffer 를 점성한 후 10 분간 끓여준 다음 실험에 이용하였다. 샘플을 상온에서 6% gel (SDS-PAGE)에 80~100V 로 전기영동 하였고, 4℃, 100V 에서 2 시간 동안 PVDF membrane (Millipore Corporation, Bedford, MA 01730, USA)로 transfer 하였다. PVDF membrane 를 5% skim milk 로 상온에서 2 시간 동안 blocking 한 다음 1 차 항체 (1:1000, nephrin (H-300) sc-28192, rabbit polyclonal IgG; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA)로 4℃에서 발생 처리 후, 상온에서 1 시간 동안 반응시켰다. Membrane 을 0.1% Tween 20 을 포함한 Tris-buffered saline (TBST)으로 10 분 간격으로 6 회 세척한 후, 2차 항체 (horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody (1:1000), rabbit; GE Healthcare UK Limited Little Chalfont Buckinghamshire England HP7 9NA)로 상온에서 2 시간 동안 반응 시킨 다음 TBST 로 10 분 간격으로 6 회 세척하였다. ECL Kit (western blotting detection kit; GE Healthcare UK Limited Little Chalfont Buckinghamshire England HP7 9NA)를 이용하여 단백질
벤드를 확인하였다.

다. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

sFlt-1은 ELSIA를 이용하여 측정하는데, ELISA는 commercial kit (R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 측정하였다. sFlt-1 ELSIA의 최소 측정치는 5.0 pg/ml, 검체 측정 중 및 측정 간 변동계수는 각각 7.6%, 3.3%이다.

3. 통계분석

통계학적 결과 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) 프로그램의 Man-Whitney U test, Chi-square test를 시행하였고 통계학적 유의성은 p<0.05일 때 유의한 것으로 판정하였다.
III. 결과

1. 산모의 특성

총 20 명의 산모가 본 실험에 참가하였고, 그 중 13 명이 실험군인 임신중독증 환자였으며 나머지 7 명은 대조군인 정상 산모였다. 산모의 연령과 체중, 분만 주수, 혈액 요소 질소 (BUN), 혈청 크레아티닌, 뇌종 크레아티닌 등은 임신중독증군과 정상군 사이에 차이가 없었으며, 출산한 아기의 몸무게와 산모의 단백뇨, 혈압, 혈청 sFlt-1 등은 의미 있는 차이를 보였다 (Table1). 이는 임신중독증의 질환적 특징에서 비롯된 결과로 임신중독증 산모들에서 혈압은 152.00±14.18/93.15±7.49 mmHg로 정상산모들의 혈압 108.86±7.0/73.57±10.29 mmHg 보다 더 높고 (P<0.001), 임신중독증에서 태아의 자궁 내 성장지연이 잘 나타난 바, 출산한 아기의 몸무게도 2682.31±555.12 g으로 정상 산모들에게서 출산한 아기들의 몸무게 3365.71±401.12 g에 비하여 의미 있게 작았다 (P=0.01). 단백뇨는 deep stick 으로 검사 시에 정상 산모들에서는 검출되지 않은 것에 비해 임신중독증 산모에서는 1+: 4 명, 2+: 5 명, 3+: 2 명, 4+: 2 명으로 검출되었다. 혈청 sFlt-1 은 임신중독증 산모에서 15456.57±7670.37 pg/ml 으로 정상 산모의 3594.84±1994.35 pg/ml 보다 더 높게 나타났다 (P=0.002). 뇌종 크레아티닌은 정상 산모의 87.63±62.14 mg/dl
에 비하여 임신중독증 산모에서 129.2±76.6 mg/dl 로 더 높은 평균 치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다 (P=0.282).
Table 1. Clinical characteristics of the patients

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variable</th>
<th>Normal pregnancy (n=7)</th>
<th>Preeclampsia (n=13)</th>
<th>p value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Maternal Age (years)</td>
<td>34.57 ± 3.21</td>
<td>32.46 ± 3.62</td>
<td>0.211</td>
</tr>
<tr>
<td>Maternal weight (kg)</td>
<td>76.74 ± 5.04</td>
<td>73.62 ± 11.17</td>
<td>0.157</td>
</tr>
<tr>
<td>Blood pressure (mmHg)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Systolic</td>
<td>108.86 ± 7.01</td>
<td>152.00 ± 14.18</td>
<td>&lt;0.001*</td>
</tr>
<tr>
<td>Diastolic</td>
<td>73.57 ± 10.29</td>
<td>93.15 ± 7.49</td>
<td>&lt;0.001*</td>
</tr>
<tr>
<td>BUN (mg/dl)</td>
<td>8.4 ± 1.8</td>
<td>10.59 ± 2.6</td>
<td>0.057</td>
</tr>
<tr>
<td>Serum Cr (mg/dl)</td>
<td>0.77 ± 0.21</td>
<td>0.71 ± 0.11</td>
<td>0.757</td>
</tr>
<tr>
<td>Urine Cr (mg/dl)</td>
<td>87.63 ± 62.14</td>
<td>129.2 ± 76.60</td>
<td>0.282</td>
</tr>
<tr>
<td>Urine protein-dipstick</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>: No. (%)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1+</td>
<td>0</td>
<td>4 (30.77)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2+</td>
<td>0</td>
<td>5 (38.46)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3+</td>
<td>0</td>
<td>2 (15.38)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4+</td>
<td>0</td>
<td>2 (15.38)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Mean 1</td>
<td>Mean 2</td>
<td>p-value</td>
</tr>
<tr>
<td>--------------------------</td>
<td>--------</td>
<td>--------</td>
<td>---------</td>
</tr>
<tr>
<td>Serum sFlt-1 (pg/ml)</td>
<td>3594.84 ± 1994.35</td>
<td>15456.57 ± 7670.37</td>
<td>0.002*</td>
</tr>
<tr>
<td>Baby weight (g)</td>
<td>3365.71 ± 401.12</td>
<td>2682.31 ± 555.12</td>
<td>0.011*</td>
</tr>
<tr>
<td>Gestational age</td>
<td>37.86 ± 1.57</td>
<td>37.23 ± 1.59</td>
<td>0.351</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Data: mean ± SD

Man-Whitney U test: *p < 0.05, significant
2. 임신중독증 산모군과 정상 산모군 사이의 혈중 네프린 발현의 비교 분석

원래 nephrin은 180 KDa의 분자량을 가진 물질이나 혈중에 방출된 상태에서는 100-110 KDa의 분자량을 가지므로 Western blotting 시 100-110 KDa 사이에 밴드를 보이게 된다. Western blot 결과를 보면 실험군에서는 13명중 10명(76.9%), 정상군 7명 중 2명(28.6%)에서 100-110 KDa 사이에 밴드가 나타났다(Figure 1). 그리고 정상 산모의 혈청과 비교하여 임신중독증 산모의 혈청에서 네프린의 발현 정도가 유의하게 많았음을 알 수 있다(\(x^2\) test, \(P<0.035\)).

정상 산모군 중 네프린 발현을 보인 두 명의 산모는 과거력 및 현재 병력 모두 신장병을 비롯한 특이 사항은 없었으며 요단백 및 혈압 모두 정상이었다. 다만 한 산모는 부부전 혈청 검사상 혈청 크레아티닌 수치가 1.2 mg/dL로 정상 범위에서 높은 편에 속하였다. 반면에 임신중독증 산모군 중 네프린이 발현되지 않은 3명의 산모들은 살펴보면 모두 중증 임신중독증이었으나 조산이 아닌 37주에서 40주 사이의 정상 주수에 분만하였다. 그리고 세 산모 모두 기저질환이나 특이할 만한 과거력 등은 보이지 않았다.
Fig 1. Expression of nephrin in normal and preeclamptic sera by Western blot

1. Control group

![Western blot image for control group]

2. Preeclampsia group

![Western blot image for preeclampsia group]
IV 고찰

임신중독증 산모에서 단백뇨가 보이는 것은 신장의 사구체 장벽의 파괴로 인해 생기는 결과이다. 사구체는 사구체 내피, 기저막, 촉세포, 이렇게 세 개의 장벽으로 구성되어있다. 이 중 촉세포의 손상은 임신중독증의 병태생리에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 28 즉 네프린 등의 촉세포 단백질의 손상이 단백뇨를 일으킬 것으로 여겨지며 단백뇨를 동반한 임신중독증 산모들에 있어서 신장에서 네프린의 감소는 일련의 연구들에 의하여 밝혀져 온 사실이다. 24,29,30 네프린은 신장에서 단백질 전달에 중요하며, 네프린을 제거한 쥐에서는 촉돌기 (foot process)의 발달이 불가능하며 많은 양의 단백뇨가 발생한다는 연구가 있다. 31 실제로 임신중독증 산모들의 신장 조직검사를 통해 분석한 병리조직 결과들을 보면 glomerular endothiliosis 로 요약되는 사구체 구조의 중요한 변화를 보이고 있다. 또한 이전의 몇몇 연구 논문에서 정상 산모들과 임신중독증 산모들의 신장 조직에서 비교한 네프린의 발현 정도는 임신중독증 산모들에서 현저히 낮은 것으로 나타났다. 25,29 사구체 기저막의 내피 측에서 네프린의 면적반응이 소실되어 나타난 것이다. 이 결과는 임신중독증 산모에서 사구체의 기저막으로부터 촉세포의 탈락이 증가하는 것이거나 소변으로 촉세포의 발산이 증가하는 것과 일치하는 결과이다. 29,32 이러한 과정은 VEGF,
sFlt-1 등의 혈관 형성인자들 및 endothelin-1 (ET-1)과 같은 물질 들과 연관되어있다. 특히 ET-1은 벼프린 감소의 주된 영향인자로 드러났다. 임신중독증 등의 경우에서 혈청 인자들은 사구체의 내피 세포로부터 ET-1의 생성 및 분비를 유도하고, 이렇게 증가된 ET-1은 벼프린을 하향조절 (down regulation)시키는데, ET-1으로 인해 족세포 막에서 벼프린이 감소되는 것은 세포골격 (cytoskeleton)의 활성화와 연관되고 프로테아제 활성화의 원인이 되며 세포막으로부터 분리시켜 cell supernatant로부터 벼프린의 발산을 이끌게 되는 것이다.30

.sha

네프린은 족세포의 족돌기를 위한 표지 인자이고 synaptopodin은 족세포의 세포 골격을 위한 표지 인자인데 한 실험에서는 족세포가 임신중독증 여성의 소변에서는 검출되나 정상 산모의 소변에서는 검출되지 않을음을 밝힌 바 있다.34 즉 족세포 발산은 단백뇨를 일으키는데 기여하고, podocytturian은 임신중독증의 특별한 표지 인자 될 수 있다는 것이다.

임신중독증, 당뇨성 신장병 등의 신장 질환에 있어서 벼프린 감소의 원인이 직접적인 생성의 억제가 아닌 세포로부터의 발산의 증가라는 사실을 고려해 볼 때, 임신중독증의 산모에 있어서 혈청 내의 벼프린의 농도는 정상 산모들과 비교하여 높은 수치로 검출 될 것으로 예상 할 수 있다. 또한 실제 이번 Western blot을 통한 임신중독증
산모와 정상 산모간의 혈청 내 네프린의 검출 비교를 보면 임신중독 증 산모에서 네프린의 발현 비율이 더 높게 나타났다. 이번 실험에 포함된 대상들은 신장병에 관한 병력도 없었으며 임신중독증 산모들 도 단백뇨 외에는 혈액 요소질소 (BUN), 혈청 중 크레아티닌 및 냉 중 크레아티닌 수치 모두 정상으로 현재 신장병을 의심할 만한 소견 을 보이지도 않았다. 그러므로 이 결과는 임신중독증으로 인한 변화 로 생각할 수 있다.

한편으로 태반과 태아막 (fetal membrane)에도 네프린이 존재하는 것이 알려져 있다. 신장에서와 마찬가지로 태반과 태아막에 존재하는 네프린 역시 틈새막의 한 단백으로, 양수로부터 태반이나 태아막을 통하여 모체 순환으로 단백질을 이동시키는데 역할을 한다는 것이 다. 임신중독 증 산모에서 네프린이 혈청에서 증가하는 것이 산모의 신생중증에 의해서만이 아닌, 염증반응과 같은 이유로 모체와 태반의 장벽 투과성이 손상되므로 인해서 태아 신장 등 태아 측에서 산모의 혈중으로 방출되는 것도 임신중독증 산모의 혈청 네프린이 증가 하는 요인이 될 수 있으며, 태반 및 태아막 자체의 파괴로 네프린이 방출되는 것도 한가지 요인으로 고려해볼 수 있다.

이번 연구의 한계점으로는 실험군 및 대조군의 수가 작은 소규모의 실험이라는 것이다. 또한 이번 연구에서는 검출된 네프린의 정량화가 이루어지지 않아, 향후 혈중 네프린의 양이 임신중독증의 정도와 연
관성을 지니는지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 이번 연구는 임신중독증이 발현된 상태에서 실험이 이뤄진 것으로 임신중독증의 여부를 나타내는 표지 인자로서의 가치는 찾을 수 있으나 질환이 발생하기 전 예측 인자로서의 가치를 지니는지에 대해서는 알 수 없다.

동물 실험을 통해서는 네프린의 감소가 단백뇨를 일으키는 것으로 예상되지만 아직 인간에서는 정확히 네프린의 감소가 단백뇨의 원인인 것인지 아니면 단백뇨가 보임으로 네프린이 감소되는 것인지는 명확히 구별되는 않았다. 그러나 단백뇨와 네프린이 연관되어있음을 분명한 사실이며 이 실험을 토대로 하여 앞으로 네프린이 임신중독증의 예측 인자로 사용할 수 있는지에 대한 추가적인 연구도 필요할 것이다.
참고문헌


18. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion


29. Zhao S, Gu S, Groome LJ, Wang Y. Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, flt-1, and nitrotyrosine,


Abstract

Difference in serum nephrin expression between normal and preeclamptic sera

B.N.R. Kim
Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Y.W. Park)

Objective: Nephrin is one of the slit membrane proteins of podocytes in the kidney. It is known that the nephrin is shed in the urine in nephropathy accompanying proteinuria. So the aim of this study was to evaluate the difference in the serum nephrin level between normal and preeclamptic pregnancies.

Methods: A total of 20 pregnant women from May to September, 2008 who received prenatal care and underwent delivery at Severance Hospital participated in the study. The patients were divided into two case groups: The preeclamptic group includes 13 women diagnosed as
preeclampsia and a normal group of 7. Their serum were collected before delivery and analyzed by Western blotting for comparing serum nephrin expression.

**Results:** There was no difference in age, body weight of pregnant women, BUN, serum creatinine, urine creatinine level and gestational age between two groups. But, preeclampsia group had significantly higher systolic blood pressure (152±14.18 mmHg vs 108.86±7.01 mmHg, P<0.001) and diastolic blood pressure (93.15±7.49 mmHg vs 73.57±10.29 mmHg, P<0.001) and lower baby weight (2682.31±555.12 g vs 3365.71±401.12 g, P=0.011). Also preeclampsia group had higher serum sFlt-1 level (3594.84±1994.35 pg/ml vs 15456.57 ± 7670.37 pg/ml, P=0.002).

In serum Western blot analysis, serum nephrin was detected in 10 of 13 in preeclampsia women (76.9%) but only 2 of 7 (28.6%) in normal pregnancy women showing statistically significant difference (p=0.032).

**Conclusion:** As for preeclampsia women, we found they had higher amount of nephrin in serum when compared with
normal pregnancy women. Therefore, we believe that nephrin could become one of significant markers of preeclampsia.

Key Words: preeclampsia, nephrin, serum