

DIFFERENCE IN SERUM NEPHRIN EXPRESSION BETWEEN NORMAL AND PREECLAMPTIC PREGNANCIES: A PRELIMINARY STUDY

Bit Na Rae Kim, MD¹, Ja Young Kwon, MD, PhD¹, Yejin Park, MD¹, Myung Hwa Kang, MS¹, Jong Rak Choi, MD, PhD², Young Geun Kwon, MD, PhD³, Young Han Kim, MD, PhD¹, Yong Won Park, MD, PhD¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Women's Medical Life Science, ²Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, ³Department of Biochemistry, Yonsei University, Seoul, Korea

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 expression 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 our institute participated in the study. 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, blood urea nitrogen, serum creatinine, urine creatinine level and gestational age between two groups. However, preeclampsia group had significantly higher systolic and diastolic blood pressure ($P < 0.001$), serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 level ($P = 0.002$), and lower birth weight ($P = 0.011$). In serum Western blot analysis, serum nephrin was detected in 10 of 13 in preeclampsia women (76.9%) but only in 2 of 7 (28.6%) in normal pregnancy women showing statistically significant difference ($P = 0.032$).

Conclusion

A higher prevalence of nephrin expression in the maternal serum was found in the preeclampsia when compared to the normal pregnancy.

Keywords: Preeclampsia; Nephrin; Serum

전자간증은 약 5%의 산모에서 이환되며, 현재까지 전 세계적으로 산모와 태아의 주요 사망 원인 중 하나이다. 전자간증이란 임신 중 고혈압 질환으로, 그 특징은 전신적인 혈관계 이상으로 나타나며, 임신 20주 이후 새로 발현되는 고혈압과 단백뇨로 진단할 수 있다[1-3]. 전자간증을 설명하기 위해서 착상 과정과 태반발달의 이상, 산화적 스트레스, 내피 prostanoid와 산화질소 항상성의 손상, 유전자적 다형성증, 비정상적인 순환 자가항체, 비정상적인 모체의 전신적 염증반응 등 여러 가지 가설이 제시되고 있으나 아직 명확히 밝혀지지 않았다[4-8].

전자간증의 병인으로는 혈관경련과 내피세포의 활성화가 특징적인 것으로 알려져 있다[9-11]. 태반 형성에는 혈관 형성과 수용체-배

Received: 2012.3.6. Revised: 2012.5.16. Accepted: 2012.5.21.

Corresponding author: Yong Won Park, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Women's Medical Life Science, Yonsei University, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea

Tel: +82-2-2228-2239 Fax: +82-2-313-8357

E-mail: ywparkob@yuhs.ac

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

위자 체계 등이 관여하는데, 이 과정에서 중요한 역할을 하는 것이 혈관 형성인자들이다[7-9]. 태반 형성과정에 이상이 생기면 태반에 허혈이 생기고 그에 따라 전신적으로 세포독성물질들이 분비되어 모체의 혈관 내피에 손상을 주게 된다[12]. 또한 최근 연구들에 따르면 전자간증에서 혈관 형성인자들의 조절에 이상 소견이 보이는 것이 밝혀졌다[1,9,13-20]. 그 대표적인 혈관 형성인자들이 placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이다. PlGF, VEGF 등은 임신기간 동안 증가하게 되어 혈관 형성과 혈관 이완물질들의 형성에 작용하게 되는데, 전자간증에서는 PlGF는 감소하고 VEGF는 양적으로는 증가를 보이거나 생물학적 활성은 오히려 감소하는 것으로 밝혀졌다[21,22]. 또한 순환하는 혈관형성 억제인자인 sFlt-1은 증가하게 된다[9,14,20,23]. 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)이 발생하는 것을 확인하였다[11]. 즉 sFlt-1 등의 순환하는 혈관 형성인자들이 전자간증에서 단백뇨를 유발한다는 것이다. 이 과정에서 사구체 투과성의 유지에 중요한 역할을 하는 틈새막(slit diaphragm)의 단백질인 네프린(nephryn)의 존재가 최근 연구들에 의해 밝혀져 왔다.

네프린은 막횡단 단백질(transmembrane protein)으로 면역글로불린 상과(immunoglobulin superfamily)이다. 인간에서는 180 kDa의 분자 질량을 지닌다. 신장에서 네프린은 틈새막의 구조적 기둥으로 세포의 신호 전달 시 접합 분자의 역할과 기능을 가진다[24]. 전자간증에서 수반되는 단백뇨에서 네프린의 역할은 전자간증 산모의 사구체에서 네프린과 synaptopodin의 발현 감소로 인하여 단백뇨를 일으키는 것으로 생각된다[25]. 혈관 형성인자들과 네프린의 관계를 보면, VEGF의 농도는 족세포(podocyte)의 항상성 유지와 생존에 중요하며[26], 네프린 발현을 조절하여 틈새막을 유지하는 데에 중요하다. 그리고 sFlt-1의 증가된 농도는 네프린과 같은 틈새막 단백질의 발현을 하향조절(down regulation)시킨다[27].

전자간증에서 단백뇨의 발생은 신장의 사구체 손상으로 인한 것으로 족세포에 의한 네프린 발현의 감소와 연관된 것으로 알려져 왔다. 그러나 네프린 발현 감소의 원인이 네프린 자체의 생성 감소가 아닌 족세포에서의 흘림(shedding)의 결과이며 사구체 내피 손상에 따른 사구체 투과성의 증가에 의한 것으로 생각된다.

본 연구에서는 산모 혈청을 통해 Western blot을 이용하여 정상 산모와 전자간증 산모의 네프린의 발현 여부와 그 차이를 비교해보고자 한다.

연구대상 및 방법

2008년 5월부터 2008년 9월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 산부인과에 내원한 산모들을 대상으로 두 그룹으로 나누어 첫째 그룹은 임신중독증으로 진단된 산모들로, 아래의 조건을 갖춘 산모들을 대상으로 한다. 전자간증은 임신 20주 이후에 새롭게 진단된 고혈압과

단백뇨를 보이는 경우로 한다. 기준 혈압은 안정상태에서 측정 시 140/90 mm Hg 이상인 경우, 단백뇨는 dipstick으로 검사 시 1+ (30 mg/dL) 이상으로 체크되는 경우로 정의한다. 대조군 그룹은 임신 전 다른 질병은 진단받은 적이 없으며 임신 중 산모나 태아에게 다른 합병증이 없는 건강한 산모들로, 분만을 위해 병원을 내원한 산모들을 대상으로 한다.

1. 검체 수집

검시물의 채취는 정상 산모의 경우 분만을 위하여 입원하는 당시 시행하였고, 전자간증 산모의 경우 전자간증을 진단받고 입원하는 당시 시행하였다. 정맥혈관을 통해 혈액검사를 시행하고, 채취된 혈액은 응고기 이뤄진 후 원심분리(14,000 rpm, 10분, 4°C)하여 상층액을 획득하였고, 실험 전까지 -70°C 냉동고에 보관하였다.

2. Western blotting

Bradford assay로 환자 혈청 샘플을 단백질 정량하였으며, 각 샘플당 30 µg의 단백질에 sodium dodecyl sulfate (SDS) sample buffer를 첨가한 후 10분간 끓여준 다음 실험에 이용하였다. 샘플을 상온에서 6% gel (SDS-PAGE)에 80-100 V로 전기영동 하였고, 4°C, 100 V에서 2시간 동안 polyvinylidene fluoride (PVDF) membrane (Millipore Co., Bedford, MA, USA)로 transfer 하였다. PVDF membrane를 5% skim milk로 상온에서 2시간 동안 blocking 한 다음 1차 항체(1:1,000, nephryn [H-300] sc-28192, rabbit polyclonal IgG, Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA)로 4°C에서 밤샘 처리 후, 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. Membrane을 0.1% Tween 20을 포함한 tris-buffered saline (TBST)으로 10분 간격으로 6회 세척한 후, 2차 항체(horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody [1:1,000], rabbit; GE Healthcare UK Ltd., Little Chalfont, UK)로 상온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 TBST로 10분 간격으로 6회 세척하였다. ECL Kit (Western blotting detection kit; GE Healthcare UK Ltd.)를 이용하여 단백질 밴드를 확인하였다.

원래 네프린은 180 kDa의 분자량을 가진 물질이나 혈중에 방출된 상태에서는 100-110 kDa의 분자량을 가지므로 Western blotting 시 100-110 kDa 사이에 밴드를 보이게 된다.

3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

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

4. 통계학적 분석

통계학적 결과 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램의 Man-Whitney U test, chi-square test를 시행하였고 통계학적 유의성은 $P < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 산모의 특성

총 20명의 산모가 본 실험에 참가하였고, 그중 13명이 실험군인 전자간증 환자였으며 나머지 7명은 대조군인 정상 산모였다. 산모의 연령과 체중, 분만 주수, 혈액 요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈청 크레아티닌, 요중 크레아티닌 등은 전자간증군과 정상군 사이에 차이가 없었으며, 출산한 아기의 몸무게와 산모의 단백뇨, 혈압, 혈청 sFlt-1 등은 의미 있는 차이를 보였다(Table 1). 이는 전자간증의 질환적 특징에서 비롯된 결과로 전자간증 산모들에서 혈압은 $152.0 \pm 14.2/93.2 \pm 7.5$ mm Hg로 정상산모들의 혈압 $108.9 \pm 7.0/73.6 \pm 10.3$ mm Hg보다 더 높고($P < 0.001$), 전자간증에서 태아의 자궁내 성장지연이 잘 나타나는데, 출산한 아기의 몸무게도 $2,682.3 \pm 555.1$ g으로 정상 산모들에게서 출산한 아기들의 몸무게 $3,365.7 \pm 401.1$ g에 비하여 의미 있게 작았다($P = 0.01$). 단백뇨는 deep stick으로 검사 시에 정상 산모들에서는 검출되지 않은 것에 비해 전자간증 산모들에서는 1+, 4명; 2+, 5명; 3+, 2명; 4+, 2명으로 검출되었다. 혈청 sFlt-1은 전자간증 산모에서 $15,456.6 \pm 7,670.4$ pg/mL로 정상 산모의 $3,594.8 \pm 1,994.4$ pg/mL보다 더 높게 나타났다($P = 0.002$). 요중 크레아티닌은 정상 산모의 87.6 ± 62.1 mg/dL에 비하여 전자간증 산모에서 129.2 ± 76.6 mg/dL로 더 높은 평균치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P = 0.282$).

2. 전자간증 산모군과 정상 산모군 사이의 혈중 네프린 발현의 비교 분석

Western blot 결과를 보면 실험군에서는 13명 중 10명(76.9%), 정상군 7명 중 2명(28.6%)에서 100–110 kDa 사이에 밴드가 나타났다(Fig. 1). 이를 통해 산모의 혈청과 비교하여 임신중독증 산모의 혈청에서 네프린의 발현 정도가 유의하게 많았음을 알 수 있다(χ^2 test, $P < 0.035$).

정상 산모군 중 네프린 발현을 보인 두 명의 산모는 과거력 및 현재력 모두 신장병을 비롯한 특이 사항은 없었으며 요단백 및 혈압 모두 정상이었다. 다만 한 산모가 분만 전 혈청검사상 혈청 크레아티닌 수치가 1.2 mg/dL로 정상범위에서 높은 편에 속하였다. 반면에 전자간증 산모군 중 네프린이 발현되지 않은 3명의 산모들을 살펴보면 모두 중증 전자간증이었으나 조산이 아닌 37주에서 40주 사이의 정상주수에 분만하였다. 그리고 세 산모 모두 기저질환이나 특이할 만한 과거력 등은 보이지 않았다.

고 찰

전자간증 산모에서 단백뇨가 보이는 것은 신장의 사구체 장벽의 파괴로 인해 생기는 결과이다. 사구체는 사구체 내피, 기저막, 족세포, 이렇게 세 개의 장벽으로 구성되어 있다. 이 중 족세포의 손상은 전자간증의 병태생리에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다[28]. 즉 네프린 등의 족세포 단백질의 손상이 단백뇨를 일으킬 것으로 여겨지며 단

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Variable	Normal pregnancy (n = 7)	Preeclampsia (n = 13)	P-value
Maternal age (yr)	34.6 ± 3.2	32.5 ± 3.6	0.211
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	20.2 ± 2.5	21.7 ± 3.0	0.240
Blood pressure (mm Hg)			
Systolic	108.9 ± 7.0	152.0 ± 14.2	<0.001 ^a
Diastolic	73.6 ± 10.3	93.2 ± 7.5	<0.001 ^a
BUN (mg/dL)	8.4 ± 1.8	10.6 ± 2.6	0.057
Serum Cr (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.757
Urine Cr (mg/dL)	87.6 ± 62.1	129.2 ± 76.6	0.282
Urine protein-dipstick			
1+	0	4 (30.8)	
2+	0	5 (38.5)	
3+	0	2 (15.4)	
4+	0	2 (15.4)	
Serum sFlt-1 (pg/mL)	3,594.8 ± 1,994.4	15,456.6 ± 7,670.4	0.002 ^a
Birth weight (g)	3,365.7 ± 401.1	2,682.3 ± 555.1	0.011 ^a
Gestational age at delivery (wk)	37.9 ± 1.6	37.2 ± 1.6	0.351

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine.

Man-Whitney U test, ^a $P < 0.05$, significant.

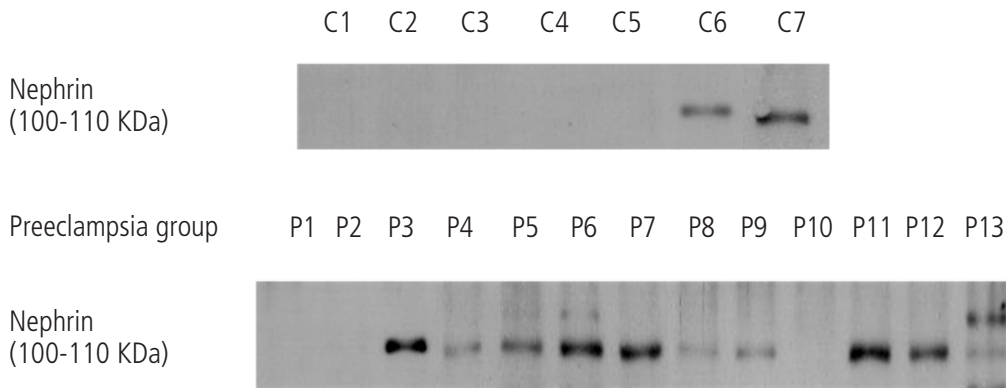


Fig. 1. Expression of nephrin in normal and preeclamptic sera by Western blot.

백뇨를 동반한 임신중독증 산모들에 있어서 신장에서 네프린의 감소는 일련의 연구들에 의하여 밝혀져 온 사실이다[24,29,30]. 네프린은 신장에서 단백질 여과에 중요하며, 네프린을 불활성화시킨 뒤에서는 족돌기(foot process)의 발달이 불가능하며 많은 양의 단백질이 발생한다는 연구가 있다[31]. 실제로 전자간증 산모들의 신장 조직검사를 통해 분석한 병리조직 결과들을 보면 사구체 내피증(glomerular endotheliosis)으로 요약되는 사구체 구조의 중요한 변화를 보이고 있다. 또한 이전의 몇몇 연구 논문에서 정상 산모들과 전자간증 산모들의 신장 조직에서 비교한 네프린의 발현 정도는 전자간증 산모들에서 현저히 낮은 것으로 나타났다[25,29]. 사구체 기저막의 내피 측에서 네프린의 면역반응이 소실되어 나타난 것이다. 이 결과는 전자간증 산모에서 사구체의 기저막으로부터 족세포의 탈락이 증가하는 것이나 소변으로 족세포의 발산이 증가하는 것과 일치하는 결과이다[29,32]. 이러한 과정은 VEGF, sFlt-1 등의 혈관 형성인자들 및 endothelin-1 (ET-1)과 같은 물질들과 연관되어있다. 특히 ET-1은 네프린 감소의 주된 영향인자로 드러났다. 전자간증 등의 경우에서 혈청 인자들은 사구체의 내피세포로부터 ET-1의 생성 및 분비를 유도하고, 이렇게 증가된 ET-1은 네프린을 하향조절(down regulation)시키는데, ET-1으로 인해 족세포막에서 네프린이 감소되는 것은 세포골격(cytoskeleton)의 활성화와 연관되고 프로테아제 활성화의 원인이 되며 세포막으로부터 분리시켜 세포부유물(cell supernatant)로부터 네프린의 발산을 이끌게 되는 것이다[30].

네프린은 족세포의 족돌기를 위한 표지 인자이고 synaptopodin은 족세포의 세포 골격을 위한 표지 인자인데 한 실험에서는 족세포가 전자간증 여성의 소변에서는 검출되나 정상 산모의 소변에서는 검출되지 않음을 밝힌 바 있다[29]. 즉 족세포 발산은 단백뇨를 일으키는 데 기여하고, 소변내 족세포의 배출은 임신중독증의 특별한 표지인자가 될 수 있다는 것이다.

전자간증, 당뇨병 신장병 등의 신장 질환에 있어서 네프린 감소의 원인이 직접적인 생성의 억제제가 아닌 세포로부터의 발산의 증가라는 사실을 고려해 볼 때, 전자간증의 산모에 있어서 혈청내의 네프린의 농도는 정상 산모들과 비교하여 높은 수치로 검출될 것으로 예상할 수 있다. 또한 실제 이번 Western blot을 통한 전자간증 산모와 정상 산모 간

의 혈청내 네프린의 검출 비교를 보면 임신중독증 산모에서 네프린의 발현 비율이 더 높게 나타났다. 이번 실험에 포함된 대상들은 신장병에 관한 병력도 없었으며 임신중독증 산모들도 단백뇨 외에는 혈액 요소 질소, 혈청중 크레아티닌 및 요중 크레아티닌 수치 모두 정상으로 현재 신장병을 의심할 만한 소견을 보이지도 않았다. 그러므로 이 결과는 전자간증으로 인한 변화로 생각할 수 있다.

한편은 태반과 태아막(fetal membrane)에도 네프린이 존재하는 것이 알려져 있다. 신장에서와 마찬가지로 태반과 태아막에 존재하는 네프린 역시 틈새막의 한 단백질로, 양수로부터 태반이나 태아막을 통하여 모체 순환으로 단백질을 이동시키는 데 역할을 한다는 것이다[33]. 전자간증 산모에서 네프린이 혈청에서 증가하는 것이 산모의 신병증에 의해서만이 아닌, 염증반응과 같은 이유로 모체와 태반의 장벽 투과성이 손상됨으로 인해서 태아 신장 등 태아 측에서 산모의 혈중으로 방출되는 것도 전자간증 산모의 혈청 네프린이 증가하는 요인이 될 수 있으며, 태반 및 태아막 자체의 파괴로 네프린이 방출되는 것도 한 가지 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 전자간증의 정도와 연관성을 지니는지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 이번 연구는 전자간증이 발현된 상태에서 실험이 이뤄진 것으로 전자간증의 여부를 나타내는 표지 인자로서의 가치는 찾을 수 있으나 질환이 발생하기 전 예측 인자로서의 가치를 지니는지에 대해서는 알 수 없다.

그럼에도 불구하고 전자간증 산모의 혈청내 네프린 발현의 차이가 있다는 본 예비연구 결과는 전자간증 환자에서 산모의 신장사구체 또는 태반으로부터 유리된 네프린이 산모의 혈중에 존재한다는 것을 확인하였다는 데 그 의미가 있을 뿐 아니라, 혈청 네프린이 전자간증의 예측 또는 조기 진단에 있어 표적단백으로서의 가치를 연구하는 데 있어 중요한 기초 자료가 될 것이라 생각한다. 따라서 추가적인 연구를 통해 전자간증에서의 단백뇨의 발생과 네프린은 연관성 및 산모의 혈중 또는 요중 네프린 평가의 진단적 가치에 대한 평가가 필요하겠다.

감사의 글

이 논문은 2010년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2010-0010727).

References

1. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-5.
3. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.
4. 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.
5. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999;103:945-52.
6. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications. *Hum Reprod Update* 1998;4:25-42.
7. Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:158-64.
8. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.
9. Cockell AP, Learmont JG, Smárason AK, Redman CW, Sargent IL, Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:235-40.
10. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, Gänshirt D, Maymon E, Hahn S. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91:669-72.
11. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
12. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, Norwitz ER, Kuczynski E, Martin R, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1103-13.
13. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, Lomthaisong K, Gladwell RT, Butlin DJ, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature* 2000;405:797-800.
14. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
15. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-51.
16. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:177-82.
17. 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 in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
18. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1539-44.
19. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:770-5.
20. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
21. Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, Yeo KT. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;86:815-21.
22. Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, Jeremy RW. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. *BJOG* 2000;107:678-85.
23. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-23.
24. Hauser PV, Collino F, Bussolati B, Camussi G. Nephron and endothelial injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:3-8.

25. Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, Gray CE, Hall P, Sugimoto H, et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1136-43.
26. Foster RR, Saleem MA, Mathieson PW, Bates DO, Harper SJ. Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F48-57.
27. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278:12605-8.
28. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia and the kidney: footprints in the urine. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:287-8.
29. Zhao S, Gu X, Groome LJ, Wang Y. Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1, and nitrotyrosine, expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia. *Reprod Sci* 2009;16:970-9.
30. Collino F, Bussolati B, Gerbaudo E, Marozio L, Pelissetto S, Benedetto C, et al. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1185-94.
31. Putaala H, Soininen R, Kilpeläinen P, Wartiovaara J, Tryggvason K. The murine nephrin gene is specifically expressed in kidney, brain and pancreas: inactivation of the gene leads to massive proteinuria and neonatal death. *Hum Mol Genet* 2001;10:1-8.
32. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:320.e1-7.
33. Beall MH, Amidi F, Gayle DA, Wang S, Beloosesky R, Ross MG. Placental and fetal membrane Nephrin and Neph1 gene expression: response to inflammation. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:298-302.

정상 산모들과 임신중독증 산모들의 혈청 중 네프린 발현 빈도의 차이: 예비결과 보고

¹연세대학교 의과대학 산부인과학교실 여성생명의과학연구소, ²연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, ³연세대학교 생명시스템대학 생화학교실 김빛나래¹, 권자영¹, 박예진¹, 강명화¹, 최종락², 권영근³, 김영한¹, 박용원¹

목적

정상 산모와 전자간증 산모의 혈청 네프린 발현의 차이를 알아보려고 한다.

연구방법

2008년 5월부터 9월까지 본 연구기관에서 분만한 산모 중 13명의 전자간증 산모와 7명의 정상 산모를 대상으로 하였고 Western blot을 이용하여 혈청 네프린의 발현여부를 비교하였다.

결과

두 군 간에 나이, 임신주수, 출산 당시 산모의 체중, 혈청 요소질소, 혈청 크레아티닌, 요중 크레아티닌 등은 차이가 없었다. 정상 산모에 비해 전자간증 산모에서 혈압($P < 0.001$)과 혈청 soluble fms-like tyrosine kinase-1은 높았고($P = 0.002$) 아기의 출생체중은 더 낮았다($P = 0.011$). 혈청의 Western blot 결과, 전자간증 산모 13명 중 10명(76.9%), 정상 산모 7명 중 2명(28.6%)에서 혈청 네프린 단백질이 확인되었다($P = 0.032$).

결론

혈청 네프린 단백질의 발현 빈도가 정상 산모에 비해 전자간증 산모에서 더 높았다.

중심단어: 전자간증, 네프린, 혈청