

cDNA 미세배열법을 이용한 중증 자간전증 및 정상임신 태반에서의 유전자 발현의 차이

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

서미원 · 김아리 · 김옥경 · 안현영 · 박인양 · 이영 · 김사진 · 이귀세라 · 신종철

Differential Gene Expression Profiling in Placental Tissue of Severe Preeclamptic and Normal Pregnancies Using cDNA Microarray

Mee Won Seo, M.D., Ari Kim, M.D., Ok Kyoung Kim, M.D., Hyun Young Ahn, M.D.,
In Yang Park, M.D., Young Lee, M.D., Sa Jin Kim, M.D., Gui Se Ra Lee, M.D., Jong Chul Shin, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea*

Objective: To evaluate the difference of gene expression between placental tissues of severe preeclamptic and normal pregnancies using cDNA microarray analysis.

Methods: Placental tissues were obtained from 5 cases of normal and severe preeclamptic pregnancies, respectively. 38,647 genes were screened by oligonucleotide microarrays.

Results: Among 38,647 genes, 146 genes showed up-regulation, while 695 genes showed down-regulation in severe preeclamptic group. Down syndrome critical region gene 4 (DSCR4), SNF related kinase, and metal-regulatory transcription factor 1 (MRTF1) were up-regulated, and catenin (cadherin-associated protein) delta 2, laminin alpha 3, growth arrest-specific 1 (GAS1), solute carrier family 4 (SCF4), and basic helix-loop-helix domain containing were significantly down-regulated. According to gene ontology analysis, they are associated with signal transduction, carbohydrate metabolism, cell adhesion, angiogenesis, and angiotensin mediated regulation of renal output.

Conclusion: These results show that cDNA microarray could be used to identify the differentially expressed genes in severe preeclampsia and could serve as a bioinformative basis in searching novel biomarkers for prediction and diagnosis of severe preeclampsia.

Key words: Severe preeclampsia, Microarray analysis, Gene expression

서론

자간전증은 심각한 임신 합병증 중의 하나로 임신 20 주 이후 고혈압과 단백뇨가 동반되는 경우로 정의된다. 최근 선진국에서는 자간전증과 관련된 모성사망률이 유의하게 감소하였으나 아직도 임신과 관련된 모성 및 태아 사망의 주된 원인을 차지하고 있다. 자간전증의

발생 기전으로는 태반 부전, 혈관내피세포 부전, 산화 스트레스 (oxidative stress) 및 염증 반응과의 관련성이 보고되었으나 보다 명확한 발생 기전을 밝히기 위해서 현재 많은 연구들이 진행되고 있다.

특히 가계 연구 (familial study)에서 보여진 자간전증 발생의 가족성 성향은 유전적인 요소가 발생에 상당부분 관여할 것으로 추정되며, 이에 착안한 유전학적인 연구가 진행되고 있다. 자간전증에 있어서 고려해야 할 유전적 측면은 크게 모체 측의 감수성 유전자 (susceptibility gene)의 존재 그리고 영양배엽세포의 유전적인 부하로

접수일 : 2007. 9. 18.
주관책임자 : 신종철
E-mail: jcshin@catholic.ac.kr

나누어 생각할 수 있으며, 이 둘의 상호작용에 환경적인 요소가 영향을 미칠 것으로 보인다.¹⁻³ 최근 다형성 표지자 분석을 통한 질환-감수성 유전자 (disease-susceptible gene) 들이 발표되고 있으나 이는 대부분 모체측의 감수성 유전자만을 대상으로 하고 있어 질환의 복잡성을 감안할 때 자간전증의 유전적 배경을 규명하는데 있어서는 한계가 있다.⁴ 자간전증이 태아와 태반을 분만 후 회복하며 포상기태의 경우 태아 조직이 존재하지 않음에도 자간전증이 발생하는 것으로 미루어 태반 조직이 자간전증의 발생에 필수적인 역할을 수행할 것으로 추정되며, 최근 자간전증 환자의 태반을 대상으로 하여 미세배열법 (microarray)을 이용한 유전자 발현 분석이 시행되고 있다. 이러한 연구들에서 비만관련 유전자 (obesity-related genes), 시토카인수용체 유전자 (cytokine-receptor genes), 및 세포자멸사관련 유전자 (apoptosis-related genes) 등이 자간전증의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 보고되고 있다.⁵⁻⁷

본 연구는 중증 자간전증과 정상 산모의 태반으로부터 얻은 검체에 cDNA 미세배열법을 이용하여 유전자 발현 양상의 차이를 분석함으로써 중증 자간전증의 발생에 있어 유전적인 요소를 규명하는 데 도움이 되고자 한다.

연구방법

1. 조직

검체의 수집은 2004년 3월부터 2007년 5월까지 내원한 산모 중 정상혈압을 보이면서 다른 임신 합병증이 없는 제왕절개 분만을 시행한 산모 5예와 160/110 mmHg 이상으로 24시간 소변단백뇨 2 g 이상의 소견을 보이는 중증 자간전증 산모 5예를 대상으로 하였다. 분만 즉시 태반 기저부의 중앙부위를 분리 채취하여 인산완충식염 수용액 (phosphate buffer saline)으로 세척 후 1.5 ml cryotube에 잘라 넣어 액체질소에 동결시켰고 total RNA 추출 전까지 70℃에 보관하였다. 당뇨, 전치태반 또는 조기태반 박리, 다태 임신, 태아기형 등의 다른 합병증이 동반된

경우는 연구에서 제외하였다.

2. 총 RNA 추출

100 mg의 태반조직을 액체질소를 넣은 막자사발에 넣어 마쇄한 후 RiboPure™ kit (Ambion Inc. Woodward St, Austin, USA)를 사용하여 총 RNA를 분리하였다. 먼저 마쇄한 시료를 1 ml TRI reagent에 들어있는 1.5 ml 원심분리관에 넣고 잘 섞어준 후 5분간 상온에 방치한 후 12,000 g로 10분간 4℃에서 원심분리하였다. 원심분리 후 상층액을 새로운 원심분리관으로 옮긴 후 100 µl의 chloroform 용액을 첨가하여 섞어준 후 상온에서 5분간 방치하고 12,000 g로 10분간 4℃에서 원심분리하였다. 원심분리 후 상층액을 새로운 원심분리관으로 옮기고 100% ethanol을 200 µl 넣어준 후 filter cartridge로 옮겨 10,000 g에서 1분간 원심분리하고 500 µl의 세척액을 넣어준 후 다시 10,000 g에서 1분간 원심분리하였다. 세척이 끝난 filter cartridge에 100 µl의 elution buffer를 넣고 10,000 g에서 1분간 원심분리하여 총 RNA를 얻었다. 총 RNA는 분광광도계 Nanodrop을 이용하여 OD 값을 측정하여 총 RNA량을 정량한 후 -70℃ 냉동고에 보관하였다.

3. cDNA microarray

각각의 시료에서 추출한 총 RNA 5 µg을 Oligo-dT primer와 Cy3-dUTP를 넣어 42℃에서 2시간 동안 역전사 반응을 시켰다. cy3-dUTP로 표식된 반응이 끝난 cDNA는 PCR purification kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)로 정제한 후 38,467개의 oligonucleotide set를 포함하는 oligo-microarray에 교잡 반응시키고 Axon GenePix pro 6.0 (Axon Instruments, Union CA, USA) Scanner를 사용하여 이미지를 스캔하여 Agilent GeneSpringGX 7.3 (Agilent technology, USA)을 이용하여 자료를 표준화하였다. 유전자의 기능설명 (functional annotation)은 Gene Ontology Consortium (<http://www.geneontology.org/index.shtml>)을 사용하여 분석하였다.

Table 1. Clinical characteristics of severe preeclamptic and normotensive pregnant women

Parity	Severe preeclampsia (<i>n</i> =5)					Normal pregnancy (<i>n</i> =5)				
	G1P0	G2P0	G2P0	G1P0	G2P1	G3P1	G2P1	G2P1	G2P0	G4P1
Maternal age, years	36	33	28	28	31	34	40	33	31	32
GA* at delivery, weeks	35+1	37+2	35+6	37+3	35+6	38+0	38+4	38+3	39+1	38+4
Birth weight, g	2,180	2,070	2,680	2,510	1,890	3,200	3,020	2,750	3,210	2,850

*GA: gestational age.

4. 통계분석

수집된 자료는 MS-EXCEL 프로그램을 이용하여 데이터베이스화 하였으며, SPSS 11.0 윈도우용 통계 프로그램을 이용하여 통계 분석하였다. 기술통계분석으로 연구 대상자의 일반적 특성을 파악하였다. 각 군간의 임상적 특징 및 유전자 발현의 정도 차이는 Mann-Whitney U test로 분석하여 비교하였고, 통계학적 의미는 p value < 0.05인 경우에 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

정상임신 산모 5명과 중증 자간전증 산모 5명의 평균

연령은 각각 34세와 31.2세였으며 분만 당시의 평균 제태연령은 38주 4일과 36주 2일로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 분만시 평균 신생아 체중은 정상임신 산모군에서 3,006 g, 중증 자간전증 산모군에서 2,266 g 으로서 유의한 차이를 보였다 ($p<0.05$) (Table 1).

본 연구에서는 총 38,467 유전자에 대한 cDNA microarray 교잡반응을 시행하였으며, 이중 신호강도 (signal intensity) 가 정상 산모군에서 100 미만인 유전자에 대해 중증 자간전증 산모에서 두 배 이상 증가하였던 146개의 유전자와, 정상 산모군에서 신호강도가 200 이상을 나타냈던 유전자 중에 중증 자간전증 환자에서 100 미만을 보여 두 배 이상의 신호강도 감소를 보이는 695개의 유전자를 선택하여 계층별 클러스터링(hierarchical clustering)을

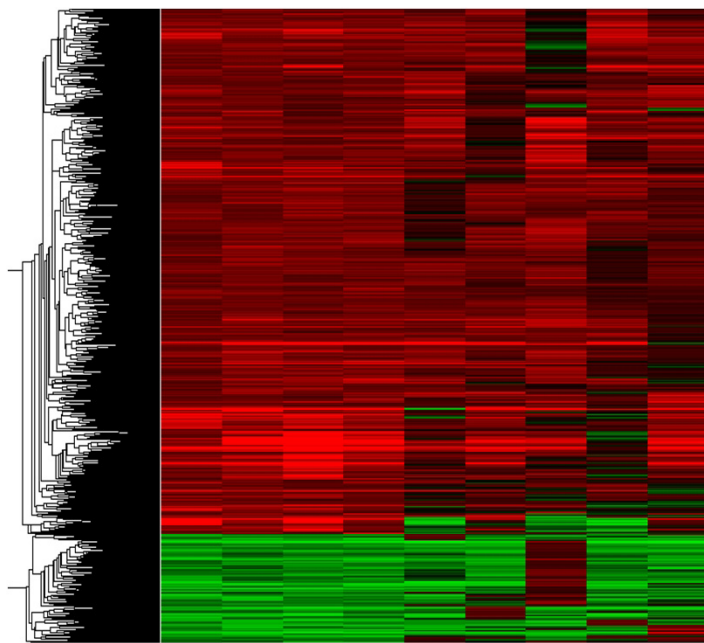


Fig. 1. Comparison of the gene expression profiles of patients with severe preeclampsia with normal pregnancy. Hierarchical clustering was preformed with differentially expressed genes.

시행하였다 (Fig. 1).

이 유전자들에 대해 gene ontology consortium을 이용하여 그 기능을 분석하였고 동일한 기능군으로 분류하였다. 발현 증가를 보였던 유전자 중에서 Down syndrome critical region gene 4 (DSCR4), SNF related kinase, metal-regulatory transcription factor (MRTF1) 등이 유의하게 증가하였다 (Table 2). 반면에, 발현 감소를 보였던 유전자 중에서는 catenin (cadherin-associated protein) delta 2, laminin alpha 3, growth arrest-specific 1 (GAS1), solute carrier family 4 (SCF4), basic helix-loop-helix domain containing 등이 유의하게 감소하였다 (Table 3).

고 찰

자간전증은 임신성 고혈압, 단백뇨 및 수분저류를 특징으로 하며, 여러 장기에 관련되어 나타나는 질환이다. 자간전증은 전체 임신의 8%에 해당되며, 모성 및 태아 이환율과 사망률의 중요한 원인이 되는 질환이다.⁸ 이 질환과 관련된 여러 가지 병리학적, 병태생리학적 현상을 설명할 수 있는 공통된 가설은 밝혀져 있지 않지만 자간전증의 발생은 모체-태아 경계면에서 시작될 것이라는 개념은 널리 받아들여지고 있다. 임신 초기 태반형성 과정에서 영양막세포의 침습에 장애가 있는 것이 혈

Table 2. List of genes with increased expression in the placenta central region of patients with severe preeclampsia

Function	Gene name	Symbol	Gene bank assession No.	Fold increased	p value
biological_process	glycophorin A	GPA	X08054	5.2	<0.05
	Down syndrome critical region gene 4	DSCR4	NM_005867	2.2	
cell adhesion	dystonin	DST	AF083131	2.4	<0.05
	protocadherin gamma subfamily B, 1	PCDHGB1	NM_032095	2.7	
cell differentiation	cystatin A (stefin A)	CSTA	NM_005213	2.2	<0.05
	chromosome 19 open reading frame 20	C19ORF20	BC009520	2.1	
	SNF related kinase	SNRK	U57452	2.1	
	hemogen	HEMGM	NM_018437	3.5	
cell proliferation	lysosomal-associated membrane protein 3	LAMP3	NM_014398	2.2	<0.05
development	met proto-oncogene	HGFR	NM_000245	2.2	
metabolic process	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1	PCK1	NM_002591	7.2	<0.05
	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+)	IDH2	NM_002168	3.6	
	acyl-CoA thioesterase 11	ACOT11	AB014607	2.5	
	pituitary tumor-transforming 2	PTTG2	NM_006607	2.2	
protein folding	heat shock 70kDa protein 4-like	HSPA4L	NM_014278	2.1	<0.05
	serologically defined colon cancer antigen 10	SDCCAG10	NM_005869	2.1	
signal transduction	olfactory receptor, family 7, subfamily D, member 2	OR7D2	AK095468	9.8	<0.05
	RAB4B, member RAS oncogene family	RAB4B	NM_016154	2.3	
	RAS and EF-hand domain containing	RASEF	BC023566	2.2	
transcription	metal-regulatory transcription factor 1	MTF1	AK125603	2.3	<0.05
	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 8	ERCC8	BC009793	4.4	
	basic helix-loop-helix domain containing, class B, 2	BHLHB2	NM_003670	2.5	
	E74-like factor 5 (ets domain transcription factor)	ELF5	NM_198381	2.2	

관 내피세포 손상의 유발인자로 생각되며⁹ 이런 결합이 태아태반 관류부전을 야기하면서 모체측에 혈관 내피세포를 손상시키는 인자를 분비하여 자간전증과 관련된 임상증상을 야기하게 되는 것이다.¹⁰ 아직 모체측에 어떤 물질이 분비되어 자간전증의 증상이 발생하는지는 알려

져 있지 않지만 이런 독성을 가진 물질은 분만 후 증상이 즉시 호전되는 점으로 미루어 태반에서 분비될 것으로 추정되어지고 있다.¹¹

이러한 자간전증의 연구에 있어서 유전학적인 연구의 방법들로는 가계도 분석을 통한 가족 연구, 알려진 병인

Table 3. List of genes with decreased expression in the placenta central region of patients with severe preeclampsia

Function	Gene name	Symbol	Genbank accession No.	fold decreased	p value
angiogenesis	serpin peptidase inhibitor clade E, member 1	SERPINE1	NM_000602	2.3	
biological_process	GREB1 protein	GREB1	NM_014668	8.7	
cell adhesion	fibronectin 1	FN1	NM_054034	3.0	
	catenin (cadherin-associated protein) delta2	CTNND2	NM_001332	2.9	<0.05
	laminin, alpha 3	LAMA3	NM_000227	2.4	<0.05
	epithelial V-like antigen 1	EVA1	NM_005797	2.3	<0.05
	laminin, beta 3	LAMB3	NM_000228	2.2	<0.05
cell cycle	growth arrest-specific 1	GAS1	NM_002048	4.9	<0.05
cell differentiation	chordin-like 1	CHRD1	AK092245	8.3	<0.05
cell growth	insulin-like growth factor binding protein 2, 36kDa	IGFBP2	NM_000597	2.7	
cell proliferation	interleukin 1, beta	IL1B	NM_000576	3.7	<0.05
immune response	interleukin 1 receptor, type II	IL1R2	NM_004633	3.3	
ion transport	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 7	SLC4A7	AB012130	2.5	<0.05
	scavenger receptor class A, member 5 (putative)	SCARA5	AY358150	6.6	
metabolic process	microsomal glutathione S-transferase 1	MGST1	NM_145791	4.2	
	glutamate-ammonia ligase (glutamine synthetase) domain containing 1	GLULD1	NM_016571	2.3	<0.05
	cellular retinoic acid binding protein 2	CRABP2	NM_001878	2.1	
muscle contraction	tropomyosin 1 (alpha)	TPM1	NM_000366	2.4	
proteolysis	testes-specific protease 50	TSP50	NM_013270	2.6	<0.05
signal transduction	cannabinoid receptor 1 (brain)	CNR1	NM_016083	6.3	
	chemokine (C-C motif) ligand 15	CCL15	NM_004167	3.6	
	guanine nucleotide binding protein, gamma 4	GNG4	NM_004485	3.3	
	interleukin 2 receptor, beta	IL2RB	NM_000878	3.2	
	G protein-coupled receptor, family C, group 5, member A	GPRC5A	NM_003979	3.1	
	SH3-domain GRB2-like 3	SH3GL3	NM_003027	2.5	<0.05
	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B	HTR2B	NM_000867	2.1	<0.05
	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 4	ATAMTS4	NM_005099	3.5	<0.05
transcription	basic helix-loop-helix domain containing, class B, 5	BHLHB5	NM_152414	4.5	<0.05

에 대해 관련이 있는 특정 후보 유전자에 대한 연구 (candidate gene study), 그리고 미세배열법과 같은 genome-wide scan 등이 시행되고 있다. 그 중 처음으로 시행되었던 genome-wide scan은 43개의 DNA 표지자를 이용하여 35 가족을 대상으로 하였으며 1번, 3번과 9번 염색체가 감수성 유전자를 보유하고 있는 것으로 나타났다.¹² 최근 동시에 scan 가능한 DNA 표지자의 개수는 기하급수적으로 늘었으나 이를 이용한 실험의 결과들은 각 연구 간 많은 차이를 보인다. 이러한 차이를 보이는 이유로는 배열판 (array)의 생산과 실험의 진행, 그리고 결과 분석에 이르기까지 각 단계별로 서로 다른 방법을 적용하기 때문일 것으로 생각된다.

이전까지 진행되었던 자간전증 산모에 대한 미세배열법 연구들은 개인차를 배제시키기 위해 일정군의 환자를 대상으로 검체를 혼합하여 분석하였으나 본 연구는 각각의 환자에 대해 미세배열법을 실험하여 분석하였으며 중증 자간전증의 유전자 발현에 있어 특정 경향을 일관되게 발견할 수는 없었다. 이는 서로 다른 병태 생리가 관여되어 있기 때문일 수도 있으며, 태반조직 자체가 영양막세포, 혈관내피세포, 모체와 태아의 혈액세포들이 혼합되어 있는 조직이라는 점 또한 영향을 미칠 것으로 추정할 수 있다.

본 연구에서 발현에 유의한 차이를 보인 유전자들의 기능을 살펴보면 다음과 같다. 발현 증가를 보였던 유전자 중 DSCR4 유전자는 염색체 21q22.2에 위치하고 있는 유전자로서 다운 증후군의 표현형의 발현에 있어서 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. Northern hybridization과 RT-PCR 분석에 따르면 DSCR4의 경우 오직 태반에서만 발현이 되는 것으로 알려져 있으며¹³ 기능 규명을 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또 다른 발현 증가 유전자 중 hemogen은 배아발생기 동안 원시 혈액세포와 태아의 간 내에서 특이적으로 발현이 되며 이후 성인기 동안 골수 및 비장에 남아있는 유전자이다. 사람에게서 이 hemogen에 해당하는 유전자는 염색체 9q22에 위치하며 조혈기관의 발달 및 조혈 세포의 신생물 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.¹⁴

발현의 감소를 보였던 유전자 중 MTF-1은 배아기의

간 발생, 중금속, 조혈기능에 중요한 역할을 담당하는 유전자로서 metallothionein 유전자나 중금속 또는 저산소증, 산화 스트레스 등의 다른 스트레스에 반응하는 유전자의 전사반응을 촉진시키는 기능을 갖는다. 또한 MTF1 유전자를 손상시킨 쥐에서 임신 14일 경 치명적인 간손상이 발생된 연구가 보고된 바 있다.¹⁵ Chordin은 골형태 형성 단백질 억제제로서 개구리 배아의 척추 뼈 형성에 관여하며 이러한 chordin과 상당부분 유사한 chordin 유사 단백질은 쥐의 골수 내에 있는 기질세포에서 발견된다. 제자리부합법 (in situ hybridization)에서 쥐의 CHL (chordin-like protein) 유전자는 X 염색체에 위치하고 있으며 중간 배엽유래세포에 주로 발현된다. 피부절과 사지돌기의 간엽, 발생중인 골격의 연골세포, 소화기관에서의 섬유아세포/결합조직층, 성인에서의 골수 기질세포 등에서 주로 발견되며 후각망울이나 소뇌의 신경세포에서도 발견이 된다. 따라서 CHL은 간엽세포의 분화와 특정 신경세포의 발달에 있어 중요한 조절인자로 작용할 것으로 추정된다.¹⁶ ADAMTS4 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 4)는 배란 전 ADAMTS5와 함께 과립세포에 동시 발현되며 배란 이후 난포가 파열된 부분을 포함한 주변의 혈관이 풍부한 난소 조직, 황체 등에도 발현이 관찰된다.¹⁷ BHLHB5 (basic helix-loop-helix domain containing, class B, 5)는 쥐의 배아를 이용한 연구에서 발생중인 척수에 주로 발현이 되는 것으로 관찰되었으며 신경 세포의 분화와 관련이 있을 것으로 추정되는 유전자이다.¹⁸ 이러한 유전자들의 알려진 기능은 아직 자간전증의 원인을 밝히거나 병태생리를 이해함에 있어 관련성이 적으나 이러한 소견이 다른 연구에서도 반복적으로 나타난다면 태반 내에서 상기 유전자들이 자간전증과 관련된 기능들이 있을 것으로 추정하고 산과적 영역에서의 기능을 규명해야 할 것으로 사료된다.

자간전증은 태반형성 단계의 장애에서부터 시작되지만 그것만으로 혈관내피세포 기능부전과 모체에서 나타나는 일련의 증상을 설명할 수 없다. 이는 태반형성 장애로 인한 감소된 관류가 유전적으로 결정된 모체의 체질적 요인과 상호작용하기 때문으로 생각된다.¹⁹ cDNA 미세배열법은 동시에 많은 수의 유전자에 대한 발현 분

석이 가능하다는 장점이 있고 자간전증에 대한 풍부한 정보를 제공해 줄 수 있는 방법으로 향후 RT-PCR, western blot 등을 통한 조직 내에서의 발현의 차이와 일치하는 것을 규명한다면 자간전증의 원인 및 병태생리 규명 관련 연구에 보다 적극적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 377-82.
- Beer AE, Need JA. Immunological aspects of preeclampsia/eclampsia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1985; 21: 131-54.
- Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68: 495-532.
- Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia *Clinical Science* 2006; 110: 443-58.
- Reimer T, Koczan D, Gerber B, Richter D, Thiesen HJ, Fries K. Microarray analysis of differentially expressed genes in placental tissue of pre-eclampsia: up-regulation of obesity-related genes. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 674-80.
- Tsoi SC, Cale JM, Bird IM, Kay HH. cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human placenta: up-regulation of the transcript encoding muscle subunit of glycogen phosphorylase in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 496-502.
- Pang ZJ, Xing FQ. DNA microarrays detect the expression of apoptosis-related genes in preeclamptic placentas. *J Perinat Med* 2004; 32: 25-30.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437-45.
- Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-655.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Pre-eclampsia; an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-04.
- Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and pathogenesis of PIH. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 240-249.
- Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJ. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 749-57.
- Asai S, Shimizu H, Yamaki A, Matsuda T, Shimizu Y. Expression Analysis of DSCR4 Gene Located on Down Syndrome Chromosomal Region. *Journal of the Kyorin Medical Society* 2005; 36: 32-41.
- Yang LV, Nicholson RH, Kaplan J, Galy A, Li L. Hemogen is a novel nuclear factor specifically expressed in mouse hematopoietic development and its human homologue EDAG maps to chromosome 9q22, a region containing breakpoints of hematological neoplasms. *Mechanisms of Development* 2001; 104: 105-11.
- Wang Y, Wimmer U, Lichtlen P, Inderbitzin D, Stieger B, Meier PJ, Hunziker L, Stallmach T, Forrer R, Rülcke T, Georgiev O, Schaffner W. Metal-responsive transcription factor-1 (MTF-1) is essential for embryonic liver development and heavy metal detoxification in the adult liver. *FASEB J* 2004; 18(10): 1071-9.
- Nakayama N, Han CE, Scully S, Nishinakamura R, He C, Zeni L, Yamane H, Chang D, Yu D, Yokota T, Wen D. A novel chordin-like protein inhibitor for bone morphogenetic proteins expressed preferentially in mesenchymal cell lineages. *Dev Biol* 2001; 232(2): 372-87.
- Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, Falender AE, Doyle KH, LeBaron RG, Thompson V, Sandy JD. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. *Biol Reprod* 2005; 72(5): 1241-55.
- Liu B, Liu Z, Chen T, Li H, Qiang B, Yuan J, Peng X, Qiu M. Selective expression of Bhlhb5 in subsets of early-born interneurons and late-born association neurons in the spinal cord. *Dev Dyn* 2007; 236(3): 829-35.
- Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: 359-72.

「국문초록」

목적: 자간전증이 가족적 성향이 있음을 고려할 때 감수성 유전자가 존재하여 자간전증의 발병에 중요한 역할을 할 것이라 생각되어 왔다. 미세배열법 (microarray)를 이용하여 중증 자간전증 산모와 정상 산모의 태반내의 유전자 발현을 분석하고 이를 자간전증의 원인 및 병태생리 규명에 이용하고자 한다.

방법: 5예의 정상 혈압 산모와 5예의 중증 자간전증 산모의 태반 조직을 분만 직후 얻어 총 38647개의 oligo-nucleotide cDNA가 있는 미세배열 교잡반응 시키고 이를 분석하였다.

결과: 총 38647 유전자 중 146개의 유전자가 중증 자간전증 환자군에서 두 배 이상 발현이 증가되는 양상을 보였으며 695개의 유전자가 두 배 이상 발현이 감소되는 양상을 나타냈다. Gene ontology consortium에 의거한 기능 분석에서 이 유전자들은 신호 전달, 탄수화물 대사, 세포 부착, 혈관형성, 안지오텐신 (angiotensin)에 의해 매개되는 소변배출량의 조절 기능과 관련되어 있음을 확인하였다.

결론: 상기 유전자들의 정확한 기능은 아직 알려져 있지 않지만 자간전증의 원인과 병태 생리를 규명하는데 있어 연구의 새로운 대상이 될 수 있을 것이다.

중심단어: 중증 자간전증, 미세배열법, 유전자 발현
