

## 자궁 내 감염 관련 유전자 및 산화 스트레스 관련 유전자와 조기분만의 연관성

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

유시연 · 김정명 · 이경아 · 박미혜 · 김영주 · 전선희

### Association of preterm birth with IFN- $\gamma$ , IL-10, and CYP 1A1 gene in Korean women

Si Yeon You, M.D., Jung Myung Kim, M.D., Kyung A Lee, M.D., Ph.D., Mi Hye Park, M.D., Ph.D.,  
Young Ju Kim, M.D., Ph.D., Sun Hee Chun, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

**Objective:** To investigate the association between preterm birth and cytokine genes (IFN- $\gamma$ , interleukin (IL)-10) in intrauterine infection and enzyme gene (CYP1A1) in oxidative stress response.

**Methods:** This study involved a case-control study conducted at Ewha Womans University Hospital in Seoul, Korea. Subjects with preterm deliveries (<37 weeks of gestation) and normal controls with term deliveries ( $\geq 37$  weeks of gestation) were selected from gravidas who had undergone prenatal examinations in the hospital and were followed until infant delivery. The weight, height, and blood samples of each participants were obtained according to standard protocols. We included subjects who gave birth to a singleton infant and had a gestational age between 24 and 42 weeks. Mutiple births, stillbirths, and congenital anomalies were excluded. Finally, 164 gravidas with preterm births and 305 normal controls with term deliveries were enrolled in the present study.

**Results:** Preterm delivery group and term delivery group had significant difference in gestational age and neonatal body weight ( $P < 0.0001$ ). There were no statistically significant association between preterm birth and IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 genes ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, IFN- $\gamma$  (874A/T), IL-10 (1082A/G), IL-10 (819C/T), IL-10 (592A/C) and CYP1A1 (T6235C), CYP1A1 (Ile462val [A/G]) genes had no significant association with preterm birth.

**Key Words:** Preterm birth, IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 gene

조산 (Preterm birth)은 전체 분만의 약 8~10%를 차지하고, 주산기 사망률 (perinatal mortality)의 70%를 차지하며, 50% 정도에서 신경학적 이상 (neurodevelopmental abnormalities)을 보인다.<sup>1</sup> 조산의 원인에는 유전학적인 요인 (genetic factor)과 환경적인 요인 (environmental

factor) 등이 있으며,<sup>1</sup> 자궁 내 감염 또는 염증 (intrauterine infection or inflammation) 및 산화 스트레스 (oxidative stress)의 조산과의 관련성에 관한 연구가 활발하다.<sup>2-12</sup>

자궁 내 감염 및 염증 시 분비되는 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )는 대표적인 염증성 사이토카인 (inflammatory cytokine)으로 자연세포독성세포 (natural killer cell)의 활성화도 및 T-cell의 면역반응을 증강시켜 유산이나 태아 손상을 일으키는 원인으로 알려져 있다.<sup>13</sup> Daher 등<sup>14</sup>에 따르면, IFN- $\gamma$ 의 T/T (+874) 유전자형 (genotype)을 가질 경우 반복 유산 (recurrent pregnancy loss)의 위험도가

접 수 일 : 2010. 4. 30.

채 택 일 : 2010. 6. 4.

교신저자 : 김영주

E-mail : kkyj@ewha.ac.kr

\* 본 논문은 서울 미래 도시 사업 (승인 번호 : 2005-1547-1)에 의해 이루어졌음.

증가하였다. Moura 등<sup>15</sup>은 조산에 있어 IFN- $\gamma$  유전자형의 발현 정도를 연구하였는데, 이 연구에서는 IFN- $\gamma$  (874A/T)과 조산과는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 한편, 항염증성 싸이토카인 (anti-inflammatory cytokine)의 하나인 interleukin-10 (IL-10)의 경우, G/G (-1082) 유전자형 (genotype)을 가졌을 때, 반복 유산율의 증가와 관련이 있다는 보고가 있다<sup>14</sup>. 이는 특정 유전자형에서 IL-10의 생산이 감소되어 항염증반응이 효과적으로 일어나지 않기 때문이다. Hill<sup>16</sup>의 연구에서도 IL-10의 생성이 증가된 경우 정상적인 임신 결과를 보였으나, IL-10의 생산이 감소된 경우 반복 유산이 증가하는 것으로 보고하였다.<sup>16-18</sup> 반면, IL-10 (1082G/A), IL-10 (819C/T), IL-10 (592C/A) 유전자형과 조기 분만과의 연관성은 없다고 보고된 바 있으나,<sup>15</sup> 현재까지는 결론에 이르지 못한 실정이다.

산화 스트레스 (Oxidative stress)는 자궁 내 감염과 함께 조산의 중요한 원인이다. 산화 스트레스에 대한 체내의 해독 과정에는 여러 효소들이 관여하는데 이들 효소의 작용은 유전자의 다형성에 의해 조절되어 개인마다 반응의 정도가 다르게 나타나게 된다. 특히, cytochrome p450 (CYP1A1)은 해독 과정 중 phase I 반응에 작용하는 효소로써, 특정 유전형질을 가질 경우 발현 정도에 차이가 생겨 항산화반응의 문제로 임신에 부정적인 영향을 주게 된다.<sup>19</sup> 이에 대한 연구 중, phase I 반응에 작용하는 CYP1A1의 CYP1A1-I462V 유전자와 phase II 반응에 작용하여 독성 물질의 접합 (conjugation)에 관여하는 glutathione S-transferase (GST)의 glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) 유전자의 null type 유전자형을 가질 경우 두 유전자 간 상호작용 (gene-gene interaction) 분석에서 조기 분만의 위험이 증가한다는 보고가 있다.<sup>3</sup>

이에 본 연구는 한국 여성에서 자궁 내 감염 관련 유전자 (IFN- $\gamma$ , IL-10)와 산화 스트레스에 관련된 유전자 (CYP1A1)의 유전자형 및 일배체형 (haplotype)을 분석하여 특정 유전자형이 조산의 발생에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2007년 1월부터 2008년 12월까지 이대 목동

병원 산부인과에서 산전 검사 및 분만을 시행한 산모를 대상으로 하여 환자-대조군 연구로 시행하였다. 연구 대상자들의 입원 시 키와 몸무게를 측정하였고, 정맥 혈액 채취를 시행하였다. 정맥혈 10 mL는 EDTA 튜브에 담아 -70°C에 보관하였다가 DNA를 추출하였다. 참여자 중 분만 시 임신 주수 24주 미만이거나 태아의 주요 선천성 기형이 있을 경우, 다태아 임신 및 사산의 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 임신 주수는 최종 월경일 또는 초음파를 통하여 계산되었다. 조산의 정의는 임신 37주 미만으로 하였다. 총 연구 대상 수는 469명이었고 이 중 조산군은 164명 (환자군)이었으며, 37주 이상의 정상 분만 군은 305명 (대조군)이었다.

### 2. 방법

#### 1) 유전자형 분석

유전자형 분석은 SNaPSHOT Multiplex kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 single base primer extension assay에 의해 수행하였다. 양방향 (forward and reverse)의 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)을 포함하는 genomic DNA 부위는 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 통하여 증폭되었다. PCR은 10 ng의 genomic DNA를 0.5 pM의 oligonucleotide primer, 1  $\mu$ L의 10X PCR buffer, 250  $\mu$ M dNTP 및 0.25 unit i-StarTaq DNA polymerase (5 unit/ $\mu$ L)를 10  $\mu$ L의 PCR 혼합액에 첨가하여 95°C에서 10분간 1회, 95°C에서 30초간 35회, 72°C에서 1분간 반응 후 10분간 1회 진행되었다. 증폭 후에 PCR 생산물은 증폭 산물의 정제를 위해 shrimp alkaline phosphatase (SAP) (Roche, Basle, Switzerland)와 exonuclease (USB Corporation)와 함께 37°C에서 75분, 72°C에서 15분간 처리되었다. 정제된 증폭 산물 1  $\mu$ L는 primer extension reaction을 위해 genotyping primer 0.15 pmols을 포함하는 SNaPSHOT Multiplex Ready reaction mixture와 혼합하였다. Primer extension reaction은 96°C에서 10초, 50°C에서 5초, 60°C에서 30초간 25회 시행되었다. 반응 물질은 과량의 형광 염색 말단 부위 (fluorescent dye terminators)를 제거하기 위해 SAP 1 unit과 함께 37°C에서 1시간, 72°C에서 15분간 처리되었다. Extension product

를 포함하는 최종 산물 1  $\mu$ L를 Hi-Di formamide (Applied Biosystems) 9  $\mu$ L에 첨가하였다. 혼합물을 95°C에서 5분간 배양 후 5분간 냉각시킨 후 ABI Prism 3730xl DNA analyzer에서 전기영동하였다. 전기영동 결과는 Gene-mapper software ver. 4.0 (Applied Biosystems)를 이용하여 분석하였다 (Table 1).

## 2) 통계 분석

연구결과와 통계분석은 SAS software ver. 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하였다. 조산군과 대조군의 연령, 교육 정도, 분만 시 체질량 지수 (body mass index, BMI), 분만 횟수 (parity), 신생아의 성별 및 IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 유전자형과 조기 분만과의 연관성은 카이제곱 검정을 통하여 분석하였다. 또한 유전적 다형성에 따른 조기 분만의 교차비 (odds ratio)를 계산하기 위해 다중 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고, 산모의 연령, 분만 시 체질량 지수, 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 태아의 성별, 출생 순위를 보정하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특성 (Table 2)

임상적 특징 중에서 산모의 임신 횟수, 분만 횟수, 분만 시 체질량 지수 (BMI) 등은 조기 분만군과 정상 분만군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 조기 분만군에서 산모의 연령이 어렸고, 분만 시 제태 연령과 출생 시 태아의 체중이 유의하게 적었다 ( $P<0.0001$ ).

### 2. IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 유전자형과 조기 분만의 위험도 분석

#### 1) IFN- $\gamma$ 유전자의 단일 염기 다형성 및 유전자형과 조기 분만의 위험도 (Table 3)

조기 분만군에서 IFN- $\gamma$  (874A/T) 유전자의 TT 유전자형의 빈도가 50%로 가장 높았으며, 대조군에서 AT 유전자형의 빈도가 68%로 높았으나 두 군 간의 유전자형의 빈도 차이

**Table 1.** Primer sequence of gene

Gene	SNP name	RS No.	Primer sequence	
CYP1A1	T6235C	4646903	Forward	GCACTGGTACCATTTTGT
			Reverse	CCCCAACTACTCAGAGGCT
			Genotyping	GTTTCACTGTAACCTCCACCTCC
CYP1A1	I462V (A/G)	1048943	Forward	GTGATTATCTTTGGCATGG
			Reverse	TTGCAGCAGGATAGCCAG
			Genotyping	AAAGACCTCCCAGCGGGCAA
IL10	A-1082G	1800896	Forward	ACACACACACAAATCCAAG
			Reverse	ATAGGAGGTCCCTTACTTTCCTC
			Genotyping	TCCTCTTACCTATCCCTACTTCCCC
IL10	C-819T	1800871	Forward	GAAACCAAATCTCAGTTGGC
			Reverse	ATGACCCCTACCGTCTCTATTT
			Genotyping	TGGTGTACCCTTGTACAGGTGATGTAA
IL10	A-592C	1800872	Forward	AAATCGGGGTAAAGGAGC
			Reverse	AGCAGCCCTTCCATTTTACT
			Genotyping	GAACACATCCTGTGACCCCGCCTGT
IFNG	+874A/T	2460561	Forward	ATATTCAGACATTCAAAATGATT
			Reverse	TATTATACGAGCTTTAAAGATAGTTCC
			Genotyping	TTTATXCTTACAACACAAAATCAAAATC

SNP: single nucleotide polymorphism, RS: reference SNP, CYP1A1: Cytochrome P450 1A1, IL: interleukin, IFNG: interferon- $\gamma$ .

는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다 ( $P > 0.05$ ).

## 2) IL-10유전자의 단일 염기 다형성 및 유전자형과 조기 분만의 위험도 (Table 4)

**Table 2.** Clinical characteristics of the patients

	Control (n=305)	Preterm (n=164)	P-value
Age (yr)	32.4±4.2	31.0±4.7	0.001
Gravidity	2.1±1.2	2.3±1.3	NS
Parity	0.6±0.7	0.7±0.8	NS
Gestational age at delivery (wk)	39.3±1.1	33.9±2.5	<0.0001
Body mass index	26.1±2.9	25.7±4.4	NS
Birth weight (g)	3301.3±391.3	2151.4±588.4	<0.0001

NS: not significant.

조기 분만군에서 IL-10 (592A/C)의 CC 유전자형, (1082A/G)의 AA 유전자형, (819C/T)의 CC 유전자형의 빈도가 37.5%, 35.6%, 37.5%로 높게 나타났으며 대조군에서는 각각 CA, CA, CC 유전자형의 빈도가 높게 나타났다. 하지만 두 군 사이의 유전자형의 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P > 0.05$ ).

## 3) CYP1A1유전자의 단일 염기 다형성 및 유전자형과 조기 분만의 위험도 (Table 5)

조기 분만군에서 CYP1A1 (T6235C)의 TT 유전자형, Ile462val[A/G]유전자의 AA 유전자형의 빈도가 36.8%, 36.9%로 높았으며 대조군에서는 각각 CC 유전자형, GG 유전자형의 빈도가 36.9%, 73%로 높았으나 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았다 ( $P > 0.05$ ).

**Table 3.** The allele and genotype frequencies of the SNPs in the IFN- $\gamma$  gene and risk of preterm delivery

Gene /SNP	Allele /Genotype	Preterm	Control	X2 P-value	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)
IFNG (874A/T)	AA	129 (35.6)	233 (64.4)	NS	Ref	Ref
	AT	31 (32.0)	66 (68.0)		0.85 (0.53~1.37)	0.91 (0.52~1.59)
	TT	3 (50.0)	3 (50.0)		1.81 (0.36~9.08)	2.66 (0.41~17.13)

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, IFNG: interferon- $\gamma$ , NS: not significant, REF: reference.

\*Adjusted for maternal age, body mass index at delivery, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, sex of fetus, birth order.

**Table 4.** The allele and genotype frequencies of the SNPs in the IL-10 gene and risk of preterm delivery

Gene /SNP	Allele /Genotype	Preterm	Control	X2 P-value	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)
IL-10 (592A/C)	AA	79 (35.3)	145 (64.7)	NS	Ref	Ref
	CA	69 (34.2)	133 (65.8)		0.95 (0.64~1.42)	0.79 (0.49~1.25)
	CC	15 (37.5)	25 (62.5)		1.10 (0.55~2.21)	1.23 (0.58~2.62)
IL-10 (1082A/G)	AA	141 (35.6)	255 (64.4)	NS	Ref	Ref
	CA (no CC)	23 (32.9)	47 (67.1)		0.89 (0.52~1.52)	0.70 (0.37~1.32)
IL-10 (819C/T)	TT	79 (35.0)	147 (65.0)	NS	Ref	Ref
	CT	70 (35.0)	130 (65.0)		1.00 (0.67~1.49)	0.84 (0.53~1.34)
	CC	15 (37.5)	25 (62.5)		1.12 (0.56~2.24)	1.26 (0.56~2.68)

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, IL: interleukin, NS: not significant, REF: reference.

\*Adjusted for maternal age, body mass index at delivery, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, sex of fetus, birth order.

**Table 5.** The allele and genotype frequencies of the SNPs in the CYP1A1 gene and risk of preterm delivery

Gene /SNP	Allele /Genotype	Preterm	Control	X2 P-value	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)
CYP1A1 (T6235C)	TT	60 (36.8)	103 (63.2)	NS	Ref	Ref
	CT	80 (36.5)	139 (63.5)		0.99 (0.65~1.50)	1.01 (0.62~1.65)
	CC	22 (27.5)	58 (72.5)		0.651 (0.36~1.17)	0.68 (0.34~1.35)
CYP1A1 (Ile462val[A/G])	AA	99 (36.9)	169 (63.1)	NS	Ref	Ref
	GA	54 (33.8)	103 (66.2)		0.87 (0.58~1.31)	0.92 (0.58~1.48)
	GG	10 (27.0)	27 (73.0)		0.63 (0.29~1.36)	0.83 (0.36~1.93)

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, NS: not significant, REF: reference.

\* Adjusted for maternal age, body mass index at delivery, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, sex of fetus, birth order.

**Table 6.** Haplotyping of IL-10 gene and risk of preterm delivery

Gene	Haplotyping	Genotype	Preterm	Control	X2 P-value	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)
IL-10	ATA	ATA/ATA	79 (48.2)	146 (48.0)	NS	Ref	Ref
		ATA/-	70 (42.7)	133 (43.8)		0.97 (0.65~1.45)	0.81 (0.51~1.29)
		-/-	15 (9.2)	25 (8.2)		1.10 (0.55~2.23)	1.24 (0.58~2.65)
	CCA	CCA/CCA	10 (6.1)	11 (3.6)	NS	Ref	Ref
		CCA/-	57 (34.8)	113 (37.2)		0.56 (0.22~1.38)	0.39 (0.15~1.04)
		-/-	97 (59.2)	180 (59.2)		0.59 (0.24~1.4)	0.44 (0.17~1.15)
	CCG	CCG/CCG	-	-	NS	-	-
		CCG/-	23 (14.0)	47 (15.5)		Ref	Ref
		-/-	141 (86.0)	257 (84.5)		1.12 (0.65~1.92)	1.43 (0.76~2.70)
CTA	CTA	CTA/CTA	-	-	NS	-	-
		CTA/-	0	1 (0.3)			
		-/-	164 (100.0)	303 (99.7)			

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, NS: not significant, REF: reference.

\* Adjusted for maternal age, body mass index at delivery, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, sex of fetus, birth order.

## 4) IL-10유전자의 일배체형 분석 (Table 6)

IL-10유전자의 ATA, CCA, CCG, CTA 일배체형의 유전자형의 빈도는 조기 분만 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었다 ( $P>0.05$ ).

## 5) CYP1A1유전자의 일배체형 분석 (Table 7)

CYP1A1유전자의 CA, CG, TA 일배체형의 유전자형의 빈도는 조기 분만 환자군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ( $P>0.05$ ).

**Table 7.** Haplotyping of CYP1A1 gene and risk of preterm delivery

Gene	Haplotype	Genotype	Preterm	Control	X2 P-value	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
CYP1A1	CA	CA/CA	1 (0.6)	5 (1.6)	NS	Ref	Ref
		CA/-	49 (29.9)	85 (28.0)		2.88 (0.33~25.4)	5.93 (0.21~171.1)
		-/-	114 (69.5)	214 (70.4)		2.66 (0.31~23.1)	6.34 (0.22~179.4)
	CG	CG/CG	10 (6.1)	27 (8.9)	NS	Ref	Ref
		CG/-	54 (32.90)	108 (35.5)		1.35 (0.61~2.99)	1.07 (0.15~2.56)
		-/-	100 (61.0)	169 (55.6)		1.60 (0.74~3.44)	1.20 (0.52~2.79)
	TA	TA/TA	61 (37.2)	105 (34.5)	NS	Ref	Ref
		TA/-	81 (49.4)	141 (46.4)		0.99 (0.65~1.50)	0.98 (0.60~1.60)
		-/-	22 (13.4)	58 (19.1)		0.65 (0.36~1.17)	0.67 (0.34~1.33)

SNP: single nucleotide polymorphism, OR: odds ratio, NS: not significant, REF: reference.

\*Adjusted for maternal age, body mass index at delivery, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, sex of fetus, birth order.

## 고 찰

본 연구에서는 한국여성에서 감염 및 염증 관련 유전자 IFN- $\gamma$  (874A/T) 및 IL-10 (1082A/G), IL-10 (819C/T), IL-10 (592A/C)과 산화 스트레스 관련 유전자 CYP1A1 (T6235C), CYP1A1 (Ile462val [A/G])의 유전형의 빈도와 IL-10 및 CYP1A1 유전자의 일배체형 빈도를 분석하여 각각의 유전자형과 조산과의 연관성을 알아보았으며, 연구 결과 조산군과 만삭 분만군 간의 유전자 발현 빈도에 유의한 차이를 보이지 않았다.

최근에는 분자 유전학적 접근을 통해 모체의 유전자형과 조기 분만의 발생과의 연관성에 대한 연구가 발표되고 있으며 특히 특정 유전자형을 가질 경우 유전자 발현의 차이로 감염이나 외부 독성 물질에 대한 반응이 달라질 수 있음이 보고되고 있다.<sup>20-23</sup> 자궁 내 감염 시 체내에서는 감염 반응에 관계되는 여러 cytokine들이 합성, 분비된다. 감염 시 CD4 T-cell이나 CD8 T-cell에서 분비되는 염증성 cytokine의 하나인 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )는 자연세포 독성세포의 활성화 및 T-cell의 면역반응을 증강시켜 유산이나 태아 손상을 일으키는 원인이 된다.<sup>13</sup> 태아-태반 단위 (fetal-placental unit) 내 IFN- $\gamma$ 의 농도는 임신 주수가 길어질수록 높아져 진통 및 분만과 관련되며, IFN- $\gamma$ 의

발현이 증가할 경우 조기 분만의 위험이 증가하게 된다.<sup>24</sup>

Speer 등<sup>2</sup>의 연구에서는 high IFN- $\gamma$  producer인 IFN- $\gamma$  (+874T) 대립 유전자 (allele)를 가진 산모에서 태아가 IL-10 (-819) T/C 혹은 T/T유전자형을 가진 경우 조기 분만의 위험이 증가하였다. 하지만 Moura E 등은 IL-10 (1082G/A), IL-10 (819C/T), IL-10 (592C/A), IFN- $\gamma$  (874A/T)의 개별 유전형과 조기 분만 사이에 상관성을 찾지 못하였다.<sup>15</sup> 본 연구 결과에서도 IFN- $\gamma$  (874A/T) 유전자형의 발현 빈도와 조산의 발생에 유의한 관련성이 없었다.

IL-10은 항염증성 사이토카인으로 염증성 사이토카인의 생산을 방해하며, 임신이 지속될수록 양수 내 농도가 증가한다.<sup>4</sup> 자궁 내 감염으로 인한 조기 진통 발생 시 그 농도가 증가하는데 IL-10의 높은 농도는 염증 반응을 제어함으로써 정상적인 임신을 유지시켜준다.<sup>18,25</sup> 따라서 IL-10의 합성 및 발현이 적은 형태의 유전형을 가지고 있을 경우 자궁 내 감염 시 조기 진통의 발생이 증가할 수 있다. Turner 등<sup>5</sup>의 연구에 따르면 IL-10 (1082G/G) 유전형을 가질 경우 IL-10의 생산이 증가됨을 알 수 있었다. Daher 등<sup>14</sup>에 따르면 IL-10의 유전자형 중 G/G (-1082) 및 IFN- $\gamma$ 의 T/T (+874) 유전형이 반복 유산의 위험률 증가와 관련이 있었고, Speer 등<sup>2</sup>의 연구에서는 모체가 낮은 농도의 IL-10을 생산하는 유전자형을 가지고 있을 경우 비뇨 생식기 감염 또는 용모 양막염 발생 시 조산아의 빈

도가 증가하였다. 또한 IL-10의 haplotype 분석에 관한 연구를 통해 IL-10 유전자가 GCC haplotype을 가질 경우 생산이 증가하여 조기 양막 파수와 관련이 있었으며, IL-10 ATA haplotype을 가질 경우 IL-10의 생산이 감소되어 조기 진통의 발생에 영향을 준다는 것이 밝혀졌다.<sup>2,5,26</sup> 하지만 본 연구에서 IL-10 (1082A/G), IL-10 (819C/T), IL-10 (592A/C)의 유전자의 단일 염기 다형성, IL-10의 일배체형과 조산의 위험도를 알아본 결과, 대상 유전자형과 조산은 유의한 상관성을 보이지 않았다.

조기 분만의 또 다른 원인으로 생각되는 산화 스트레스의 경우, 반응성 산소 대사물의 과도한 생성과 부적절한 항산화 기전의 결과로 발생하여 태아 조직에서 DNA의 손상을 일으키고,<sup>27-29</sup> 이는 태반 혈류의 감소를 가져와 조기 분만의 위험을 증가시키게 된다.<sup>5</sup> 산화 반응은 phase I 반응과 phase II 반응으로 나뉘며 각 반응에는 cytochrome P450 (CYP1A1)과 glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1), theta 1 (GSTT1) 등의 효소가 작용하며, 각각의 효소들은 유전형에 따라 그 활성도가 결정된다. Wang 등<sup>6</sup>에 따르면 모체의 CYP1A1 MspI과 GSTT1 null type 유전형이 흡연을 한 여성에서 태아의 저체중 발생과 연관이 있으며, Chen 등<sup>30</sup>은 CYP1A1 MspI (C/C6235) 유전형을 가질 경우 저체중 출생아를 분만할 위험도가 증가된다고 보고하였다. 본원에서 진행한 이전의 연구<sup>6</sup>에서는 CYP1A1-I462V와 GSTM1 null type의 유전자형이 상호 작용하여

조기 분만의 위험을 높일 수 있음이 밝혀졌다. 조기 양막 파수와 CYP1A1\* m2 유전자형 빈도의 연관성에 대한 연구에서는 정상 임신군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>31</sup> 본 연구에서는 조산군과 정상 분만군에서 CYP1A1 (T6235C), CYP1A1 (Ile462val[A/G]) 유전자형의 빈도를 분석하였으나 두 군 간의 유의한 차이는 없었다.

이번 연구 결과 IFN- $\gamma$ , IL-10유전자와 CYP1A1유전자의 유전형의 발현 빈도와 조산은 관련성이 없었다. 이와 같은 결과에 대한 이유로 두 가지를 생각해 볼 수 있다. 우선, 조산에 관련된 다른 유전자의 영향 또는 유전자 간의 상호 작용이 관여했을 것으로 생각된다. CYP1A1과 GSTM1 유전자와 조산의 연관성을 알아본 연구에서 CYP1A1유전자 단독으로는 조산의 위험도와 관련이 없었으나, GSTM1 null type의 유전자를 가진 여성에서 CYP1A1-T6235C/I462V 일배체형과 조산의 위험도와 연관성을 보였다.<sup>3</sup> 둘째, 조산의 유병률은 특정 인종에서 높은 것으로 알려져 있으므로<sup>32</sup> 인종에 따라 발생 빈도의 차이가 있어 한국 여성에 국한되었다는 점에서 이전의 연구들과 다른 결과를 보였을 것으로 생각된다.

본 연구는 한국여성에서 조기 분만 및 만삭 분만 산모에서 감염 관련 유전자와 산화 스트레스 관련 유전자의 발현 분석을 시행하였다는 점에서 그 의의가 있으며, 향후 조기 분만과 관련된 다양한 유전적 연구에 기여할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
2. Speer EM, Gentile DA, Zeevi A, Pillage G, Huo D, Skoner DP. Role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in spontaneous preterm delivery. *Hum Immunol* 2006; 67: 915-23.
3. Suh YJ, Kim YJ, Park H, Park EA, Ha EH. Oxidative stress-related gene interactions with preterm delivery in Korean women. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 541 e1-7.
4. Greig PC, Herbert WN, Robinette BL, Teot LA. Amniotic fluid interleukin-10 concentrations increase through pregnancy and are elevated in patients with preterm labor associated with intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1223-7.
5. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24: 1-8.
6. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287: 195-202.
7. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 941-8.
8. Romero R, Mazor M, Sepulveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1576-87.
9. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93.
10. Yamada H, Sata F, Kato EH, Saijo Y, Karaoka S, Morikawa M, et al. A polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 49-53.
11. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schendel D, Skogstrand K, Flanders WD, et al. Mid-pregnancy maternal plasma levels of interleukin 2, 6, and 12, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1103-10.

12. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 606-12.
13. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-6.
14. Daher S, Shulzhenko N, Morgun A, Mattar R, Rampim GF, Camano L, et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2003; 58: 69-77.
15. Moura E, Mattar R, de Souza E, Torloni MR, Goncalves-Primo A, Daher S. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2009; 80: 115-21.
16. Hill JA. T-helper 1-type immunity to trophoblast: evidence for a new immunological mechanism for recurrent abortion in women. *Hum Reprod* 1995; 10 Suppl 2: 114-20.
17. Jenkins C, Roberts J, Wilson R, MacLean MA, Shilito J, Walker JJ. Evidence of a T(H) 1 type response associated with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2000; 73: 1206-8.
18. Marzi M, Vigano A, Trabattini D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 127-33.
19. Scholl TO, Stein TP. Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 182-5.
20. Hirvonen A. Genetic factors in individual responses to environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 37-43.
21. Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, Van Deerlin PG, Holder J, Macones GA, Morgan MA, et al. Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1297-302.
22. Genc MR, Gerber S, Nesin M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 157-63.
23. Kazzi SN, Jacques SM, Qureshi F, Quasney MW, Kim UO, Buhimschi IA. Tumor necrosis factor-alpha allele lymphotoxin-alpha+250 is associated with the presence and severity of placental inflammation among preterm births. *Pediatr Res* 2004; 56: 94-8.
24. Veith GL, Rice GE. Interferon gamma expression during human pregnancy and in association with labour. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 163-7.
25. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Interleukin-10 and transforming growth factor-beta inhibit amnio-chorion tumor necrosis factor-alpha production by contrasting mechanisms of action: therapeutic implications in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 803-9.
26. Hassan MI, Aschner Y, Manning CH, Xu J, Aschner JL. Racial differences in selected cytokine allelic and genotypic frequencies among healthy, pregnant women in North Carolina. *Cytokine* 2003; 21: 10-6.
27. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 609-13.
28. Maulik D, Qayyum I, Powell SR, Karantz M, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain. *Brain Res* 2001; 890: 130-6.
29. Li Y, Wang H. In utero exposure to tobacco and alcohol modifies neurobehavioral development in mice offspring: consideration a role of oxidative stress. *Pharmacol Res* 2004; 49: 467-73.
30. Chen D, Hu Y, Yang F, Li Z, Wu B, Fang Z, et al. Cytochrome P450 gene polymorphisms and risk of low birth weight. *Genet Epidemiol* 2005; 28: 368-75.
31. Park CH, Shin JC, Yang DE, Park IY, Ko HS, Kim YH, et al. Association of the polymorphisms in CYP1A1 and CYP1A2 genes with preterm premature rupture of membranes. *Korean J Obstet Gynecol* 2004; 47: 2319-24.
32. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.

## = 국문초록 =

**목적:** 조기 분만과 자궁 내 감염 관련 유전자 (IFN- $\gamma$ , interleukin [IL]-10) 및 산화 스트레스 관련 유전자 (CYP1A1)와의 연관성을 알아보고자 한다.

**연구 방법:** 2007년 1월부터 2008년 12월까지 이대 목동병원 산부인과에서 산전 검사 및 분만을 시행한 산모 중 37주 이전에 분만한 조산군 164명과 37주 이후에 분만한 대조군 305명을 대상으로 하였으며, 임신 주수 24주 미만, 태아의 선천성 기형, 다태아 분만, 사산의 경우를 제외하였다. 참여자는 입원 시 키, 몸무게 측정 및 혈액 채취를 시행하였고 임신 주수는 최종 월경일 또는 초음파 측정을 통해 계산 되었다. 산모의 혈액에서 IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 유전자형을 PCR과 SNaPShot method를 사용하여 검사하였으며 카이제곱 검정과 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하여 통계분석 하였다.

**결과:** 조기 분만군과 만삭 분만군 사이에 임신 주수, 태아 체중에 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ( $P<0.0001$ ). IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 유전자형의 빈도와 조기 분만 사이에는 유의한 상관성이 없었다 ( $P>0.05$ ).

**결론:** 본 연구에서 IFN- $\gamma$  (874A/T) 및 IL-10 (1082A/G), IL-10 (819C/T), IL-10 (592A/C)와 CYP1A1 (T6235C), CYP1A1 (Ile462val [A/G]) 유전자형의 빈도는 조산과 관련이 없었다.

**중심단어:** 조기 분만, IFN- $\gamma$ , IL-10, CYP1A1 유전자