

전자간증에서의 혈청내 용해성 Fas/Fas 배우자 값 및 태반 조직의 Fas/Fas 배우자 발현에 관한 연구

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

오상엽 · 박준철 · 권상훈 · 조치흠 · 이정호 · 차순도 · 윤성도 · 김종인

Maternal serum soluble Fas/Fas ligand level and expression of Fas/Fas ligand in placenta in preeclampsia

Sang Yup Oh, M.D., Joon Cheol Park, M.D., Sang Hoon Kwon, M.D., Chi Hum Cho, M.D.,
Jeong Ho Rhee, M.D., Soon Do Cha, M.D., Sung Do Yoon, M.D., Jong In Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Objective: The aims of this study were designed to determine that serum soluble Fas and Fas ligand levels are altered in women with preeclampsia and HELLP syndrome, and to assess the expression of placental Fas and Fas ligand in women with preeclampsia and HELLP syndrome.

Methods: Blood samples were obtained from 31 women with normal pregnancy, 27 women with preeclampsia and five women with HELLP syndrome. Serum Fas/Fas ligand levels were measured by enzyme linked immunoassay. Immunohistochemical stain with polyclonal antibodies of Fas/Fas ligand were used to identify apoptosis. Mann-Whitney test, χ^2 test, Pearson correlation coefficients and multiple regression test were used for statistical analysis.

Results: Both soluble Fas ligand and Fas were detected in the sera of normal pregnancy, preeclampsia and HELLP syndrome. The mean serum level of soluble Fas was 5.83 ± 0.37 U/mL in women with normal pregnancy, 10.84 ± 0.93 U/mL in women with preeclampsia, and 10.79 ± 0.69 U/mL in women with LELLP syndrome. The mean serum level of soluble Fas ligand was 0.59 ± 0.03 U/mL in women with normal pregnancy, 0.51 ± 0.21 U/mL in women with preeclampsia, and 0.60 ± 0.01 U/mL in women with LELLP syndrome. The mean serum levels of soluble Fas were significantly higher in women with preeclampsia and HELLP syndrome than in women with normal pregnancy, but those of Fas ligand were no significant difference in each group. Apoptosis was conclusively demonstrated within placental tissue. The immunohistochemical analysis of Fas revealed diffuse immunoreactive stains were increased in women with preeclampsia than in women with normal pregnancy. But the immunohistochemical analysis of Fas ligand revealed diffuse immunoreactive stains were decreased in women with preeclampsia than in women with normal pregnancy.

Conclusion: Placental apoptosis and altered expression of Fas and Fas ligand in trophoblast might influence the pathogenesis or pathophysiologic mechanism of preeclampsia. Elevated serum soluble Fas levels is associated with preeclampsia and HELLP syndrome. The source of elevated serum soluble Fas in preeclampsia and HELLP snydrome remains to be determined.

Key Words: Fas/Fas ligand, Apoptosis, Preeclampsia, HELLP syndrome

서 론

접수일 : 2005. 9. 12.

주관책임자 : 김종인

E-mail: k1011@dsmc.or.kr

* 이 연구는 계명대학교 동산의료원 산부인과 동산회 기금과 대학원 석사과정의 연구비로 이루어졌음.

임신 중독증의 원인은 매우 다양하며, 면역학적인 원인으로 태아 태반 항원에 대한 모체의 면역 저항으로 알

려져 있다.^{1,2} 모든 임신의 7~8%에서 발병하는 전자간증은 모체와 태아의 유병율 및 이환율의 주원인으로 알려져 있으나, 그 원인은 아직 규명되지 않고 있다.³ 또한 전자간증이 동반된 임신의 30% 정도에서 태아의 성장 발육장애가 나타나는 것으로 보고되고 있다.⁴ 전자간증의 태반 생검 조직에서 세포간 영양세포막의 침윤이 얇고, 내혈관계 침윤이 거의 없는 소견을 보여 주고 있다.^{5,6}

세포사멸은 저산소증의 경우에 의해서도 유발된다. 태반 내 순환이 감소되어 나타나는 전자간증과 태아 성장발육장애의 경우 나타나는 세포사멸이 저산소증에 의한 것으로 설명되나, 그 원인은 확실치 않다. 동물 실험에서 nitric oxide와 내피세포에서 유리되는 혈관 확장 물질의 만성적인 감소가 태아 체중 감소를 유발하며,⁷ 정상적인 면역의 활성 및 비정상적인 태반소견이 태아 성장 발육 장애의 병태 생리학적인 원인으로 보고되고 있다.^{8,9} 세포사멸이란 세포 분열과 함께 조직 내에서 세포의 수를 조절하며, 생리적 혹은 병적인 일련의 생물학적 과정으로 나타나는 것으로 알려져 있으며, Kerr 등에 의하여 처음으로 예정된 세포사의 과정이 기술되었다.¹⁰ 인간에 있어서 세포사멸의 분자기전은 복잡하며, 여러 가지의 신호전달경로에 의해서 일어난다. 세포사멸을 자극하는 Bax와 세포사멸을 억제하는 Bcl-2와 Bcl-x 등의 Bcl-2 family와 같은 내생적인 (endogeneous) 사망의 신호와 함께,^{11,12} Fas 배위자 (ligand)나 Fas 수용체와 같이 세포면역이 매개된 경로가 알려져 있다.

Fas (Apo-1 혹은 CD95)는 sensitive cell에서 apoptotic cell death를 유도할 수 있는 cell surface receptor로서 립프구와 영양 배엽 등이 포함된 많은 세포에서 발현된다. Fas 배위자는 tumor necrosis factor 계열 속이며, 세포사멸을 유도하기 위하여 Fas 수용체에 작용한다.¹³ Fas 배위자는 전 임신기간 동안 인간의 영양 배엽에서 발현되며,¹⁴ Fas에 관계되는 림프구를 활성화하여 세포사멸을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 최근 임신 중독증 산모의 태반에서 Fas와 Fas 배위자 발현의 변화가 보고되면서 이러한 Fas-Fas 배위자 경로 이상이 semi allogenic fetus에 대한 모체의 거부반응을 야기하고 임신중독증 및 저체중아 발생의 한 요인으

로 대두되고 있다.¹⁵⁻¹⁹

본 연구는 정상임신, 전자간증 및 HELLP 증후군 임산부의 태반에서 세포사멸 면역 조절인자인 Fas 및 Fas 배위자의 태반 내 발현을 비교하고, 전자간증 및 HELLP 증후군 임산부의 혈청내 용해성 Fas 및 Fas 배위자의 변화를 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 1월 1일부터 2004년 3월 31일까지 본원 산부인과에 산전 진찰 및 유도분만을 위해 내원한 임신부 중에서 정상 단태 임신 31명, 전자간증 임신 27명 및 HELLP 증후군으로 판명된 5명을 대상으로 분만 전에 혈청 샘플을 얻어 Enzyme linked immunoassay에 의한 방법으로 결과를 얻었으며, 또한 분만 직후 배출된 태반에서 제대의 기시부 근처에 태반조직을 $2 \times 2 \times 2$ cm의 크기로 채취하였다. 전자간증은 수축기 및 확장기 혈압이 140/90 mmHg 이상으로, 24시간 단백뇨가 300 mg 이상이거나, 일반적인뇨검사상 지속적으로 30 mg/dL (1+ urinary stick)인 경우로 정의하였으며,²⁰ 임상적인 통계는 일반적인 임신부 기록부를 통하여 작성하였으며, 또한 흡연, 약물의 사용, 만성 고혈압의 기왕력, 심질환, 대사성 질환, 지질대사의 이상 기왕력이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) Fas, Fas 배위자의 혈청내 값의 측정

전자간증 임산부의 혈청 내 용해성 Fas 값을 측정하기 위하여 정상 단태 임신부 31명, 전자간증 임신부 27명, HELLP로 변환된 전자간증 5명을 대상으로 분만 진통이 활성화되기 전에 (active phase 전에) 정맥혈 5 cc를 채혈하여 2000 x g로 15분간 원심 분리하여 혈청만을 -80°C에 검사 시까지 냉동 보관하였다. 혈청내의 Fas, Fas 배위자 측정은 human sFas ELISA kit (MBL

Co., Nagoya, Japan), human sFas ligand ELISA kit (MBL Co., Nagoya, Japan)을 이용하여 Enzyme linked immunoassay에 의한 방법으로 결과를 얻었다. Mann-Whitney test, Pearson's χ^2 test, Fisher's exact test, Pearson correlation coefficients와 multiple regression test를 통계에 이용하여, 결과는 mean \pm SD 표현하였고, 통계적인 유의성의 판정은 $P<0.05$ 를 기준으로 하였다.

2) Fas, Fas 배위자의 발현에 대한 면역조직화학염색

Fas, Fas 배위자의 발현을 위해 분만 직후 채취한 태반을 포르마린이 있는 시험관에 넣어 검사 시까지 -80°C 에 고정하였다. 면역조직화학적 관찰을 위하여 각각 30예의 정상임신, 태아성장발육장애 및 전자간증의 태반조직을 파라핀으로 포맷한 후 5 μm 두께로 박절한 다음 유리슬라이드에 부착시키고 60°C에서 1시간 동안 방치한 후 xylene과 계열에탄올로 털 파라핀 및 함수 (rehydration)를 하였다. 내인성 효소의 차단을 위해 메탄올과 30% H_2O_2 를 9:1로 혼합한 용액에 30분간 실온에서 방치한 후 PBS (phosphate buffered saline, pH 7.2)로 수세하였다. 그 후 포르말린 고정으로 조직 내 감추어진 항원을 들어내기 위해 1% zinc sulfate 용액에 담근 뒤 microwave 오븐을 이용하여 10분간 3회 가열하였다. 실온에서 20분 가량 식힌 후 1% 정상 마혈 청 (normal horse serum, Vectastain kit, USA)으로 37°C 에서 30분간 둔 후 Fas 및 Fas 배위자의 발현에 대한 면역조직화학염색을 위하여 1:50으로 희석된 20 μL 의 Fas에 대한 항체 (clone sc-715, Santa Cruz, CA, USA), 또는 Fas 배위자에 대한 일차항체 (clone sc-834, Santa Cruz, CA, USA)를 조직 절편 위에 놓고 coverslip을 덮은 다음 37°C 에서 2시간 반응시켰다. PBS로 세척 후 이차항체 (biotinylated anti-mouse IgG, Vectastain Elite kit, USA)를 가하여 37°C 에서 30분간 둔 후 PBS로 수세하였다. Avidin-biotin peroxidase complex (Vector, USA)을 1:200으로 조직 절편 위에 적당량 놓은 후 37°C 에서 30분간 반응시킨 다음 PBS로 수세하고 DAB (3,3'-diaminobenzidine

tetrahydrochloride)- H_2O_2 용액으로 10–20분간 실온에서 발색시키고 Meyer's hematoxylin으로 대조염색을 실시한 후 관찰하였다. Fas, Fas 배위자에 대한 양성 대조군으로는 편도선 조직을 사용하였고 음성 대조군은 일차항체 대신 PBS을 사용하여 위의 동일한 과정에 의해 염색을 시행하였다. 결과의 판독은 전체 영양막 세포에서 5% 미만으로 염색되면 음성, 5–50% 사이에서 염색되면 국소성 발현, 50% 이상에서 염색되면 미만성 발현으로 판정하였다.

결과

1. Fas, Fas 배위자의 혈청내 값

세 군 간의 임산부 나이, 제태 기간, 분만력은 큰 차이는 없었다 (Table 1). 정상 단태 임신, 전자간증 임신, HELLP로 변환된 전자간증 모두에서 용해성 Fas 및 Fas 배위자가 발견되었다. Fas의 평균값은 정상 임산부의 경우 5.83 ± 0.37 U/mL, 전자간증 임산부의 경우 10.84 ± 0.93 U/mL, HELLP 증후군 임산부의 경우는 10.79 ± 0.69 U/mL로서, 전자간증 임신과 HELLP로 변환된 전자간증에서 용해성 Fas값이 정상 단태 임신보다 통계학적으로 유의하게 높았다 ($P<0.01$). Fas 배위자의 평균값은 정상 임산부의 경우 0.59 ± 0.03 U/mL, 전자간증 임산부의 경우 0.51 ± 0.21 U/mL, HELLP 증후군 임산부의 경우는 0.60 ± 0.01 U/mL로서, 각 군간의 차이는 없었다 (Table 2).

2. Fas, Fas 배위자의 발현에 대한 면역조직화학염색

면역조직화학 염색을 이용하여 세포사멸 관련 단백질 발현을 영양막 세포에서 조사한 결과 Fas 단백의 발현은 정상임신의 경우 86.7%에서 음성, 13.3%에서 국소성 발현을 볼 수 있었고 미만성 발현은 관찰되지 않았다. 그러나 전자간증에서는 각각 46.7%의 국소성 발현과 26.6%의 미만성 발현을 보여 정상임신에 비해 Fas 단백의 발현이 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 1).

Table 1. Dermographic Data

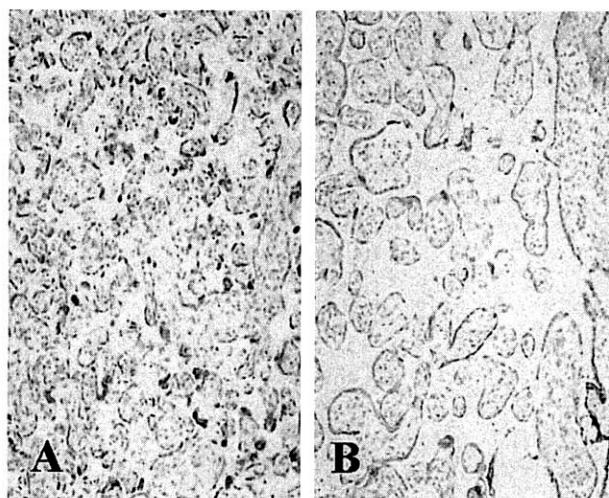
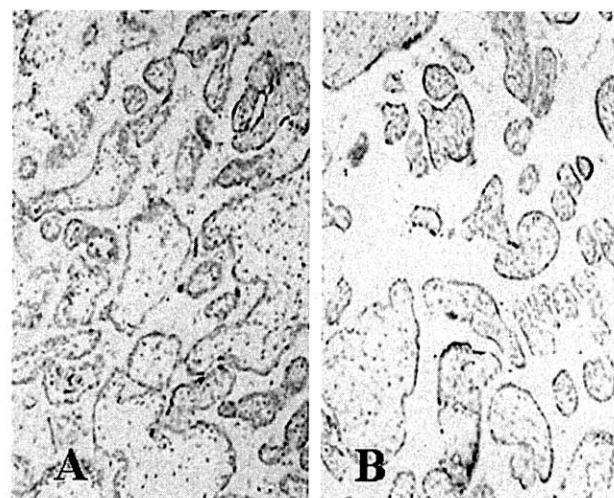
	PIH (n=27)	HELLP (n=5)	Normal pregnancy (n=31)	P
Maternal age (y)	30.4±2.10	29.8±1.90	26.3±1.20	0.3
Gestational age (wk)	32.3±1.40	33.2±1.70	35.4±0.90	0.1
Parity				
Nulliparity	17	1	16	NS
Primiparity	10	4	15	NS

* PIH: Pregnancy induced hypertension;

* HELLP: Hemolysis, Elevated liver enzyme, Low Platelet.

Table 2. The mean serum levels of soluble Fas and soluble Fas ligand in the sera of normal pregnancy, preeclampsia and HELLP syndrome

	PIH (n=27)	HELLP (n=5)	Normal pregnancy (n=31)	P
Fas (U/mL)	10.79±0.69	10.84±0.93	5.83±0.37	<0.01
Fas ligand (U/mL)	0.51±0.21	0.60±0.01	0.59±0.03	0.10

**Fig. 1.** Immunohistochemical analysis of Fas showing (A) negative in normal pregnancy, (B) focal/scattered immunoreactive in pregnancy induced hypertension (original magnification $\times 100$).**Fig. 2.** Immunohistochemical analysis of Fas Ligand showing (A) diffuse immunoreactive in normal pregnancy and (B) focal/scattered immunoreactive in pregnancy induced hypertension. Trophoblastic staining is present (original magnification $\times 100$).

Fas 배위자 단백의 발현은 정상임신에서 미만성 발현이 53.3%, 국소성 발현이 30.0%가 관찰되었고 전자간증에서는 미만성 발현 16.7%와 국소성 발현 60%가 관찰되어 정상임신에 비해 국소성 발현은 증가하고 미만성 발현이 감소하는 경향을 보였다. 또한 Fas 배위자 단백의 발현은 Fas 단백에 비해 발현의 강도 (intensity)가 미약하였다 (Fig. 2).

고 칠

전자간증의 여러 원인 중 면역학적 원인이 한 요소로 제안되었으며 전자간증과 면역 기관과의 관계는 태아-태반항원 (fetoplacental antigen)에 대한 모체의 면역 저항으로 알려져 있다.^{1,2} 정상 임신에서는 semi allogenic fetus가 이러한 모체의 면역체계로부터 보호되고, 활성화된 모체 T 임파구의 clonal deletion (특히 trophoblast에 존재하는 Fas ligand)에 의한 부체 (paternal)의 항원에 특이한 일시적인 면역관용 (immunologic tolerance)의 상태를 획득하여 모체의 면역 기관이 형성된다고 알려져 있다. Fas (Apo-1 혹은 CD95)는 감작세포에서 세포사멸 (apoptotic cell death)을 유도할 수 있는 세포 표면수용체 (cell surface receptor)로서, 전자간증 임산부의 영양막 세포에서 Fas와 Fas ligand의 변화된 발현을 보고하고 있다.¹⁴

Fas와 Fas 배위자 체계는 특별한 면역이 존재하는 조직에서 염증 세포의 사멸에 영향을 준다. Fas는 림프구와 영양 배엽 등이 포함된 많은 세포에서 발현되며, Fas 배위자와 결합시 세포사멸이 유도된다.¹³ Fas 배위자는 tumor necrosis factor 계열에 속하며, 순환되는 림프구와 특별한 면역이 존재하는 조직인 눈의 전방체와 고환의 Sertoli 세포 등에 나타나며 또한 인간의 영양 배엽에서도 발현되어진다.^{16,22} 즉 Fas 배위자의 발현은 면역 학적 특권 (immunologic privilege)을 가진 조직임을 의미한다.¹⁴ Fas 배위자는 정상적으로 전 임신 기간동안 인간의 영양막 세포에서 발현되어 순환하는 T 세포의 Fas를 활성화하여 T 세포의 세포사멸로 유도함으로써,

영양막 세포가 T 세포에 의해 파괴되는 것을 막아준다.¹³ 즉, 태반 내의 Fas 배위자 발현은 태아에 대한 면역 인식을 하지 못하는 동안, 영양막 세포가 자궁 근육 층 내로의 침윤을 하는데 중요한 역할을 하며, 모체의 순환하는 백혈구에 대한 세포사멸을 유도하여 태아의 생존에 영향을 준다. 또한 Fas가 발현된 영양세포도 침윤의 정도에 제한은 있지만 Fas 배위자가 발현된 T 세포로 인하여 세포사멸이 시작된다. 이러한 세포사멸은 태반의 생리적, 병태 생리적 기전에 중요한 역할을 하며 임신 전 기간 동안 일어나고,^{21,22} 세포사멸이 영양세포, 내피세포 및 기질세포에서도 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 임신중독증 환자의 태반에서 Fas의 발현은 정상 임신에 비하여 증가되고 Fas 배위자의 발현은 감소되었다고 보고되었으며, 이러한 Fas/Fas 배위자 체계의 변화가 임신중독증의 발병기전과 연관이 있을 것으로 추정되고 있다.^{15,16,23,24}

본 연구에서도 광학현미경적 관찰에서 태반 내 세포사멸을 정상임신, 전자간증 모두에서 관찰할 수 있었다. 또한 면역조직화학염색을 이용하여 세포사멸 관련 단백질 발현을 영양막 세포에서 조사한 결과 Fas 단백의 발현은 전자간증 군에서 정상임신에 비해 증가하는 양상을 보였으며, Fas 배위자 단백의 발현은 전자간증 군에서 정상임신에 비해 발현이 감소하는 양상을 보였다. 또한 Fas 배위자 단백의 발현은 Fas 단백에 비해 발현의 강도가 미약하였다. 따라서 전자간증 군에서는 영양막 세포 사멸을 억제할 것으로 기대되는 Fas 배위자 발현이 감소되고 세포사멸에 관여하는 Fas 발현의 증가됨으로써, 영양막 세포의 세포사멸이 전자간증 군 환자의 태반에서 더 많이 발생되는 것으로 생각된다. 그러나 Kuntz 등은¹⁶ 전자간증 환자의 태반에서 Fas와 Fas 배위자의 발현이 모두 증가된 것으로 보고하여 차이가 있었다. 따라서 본 연구에서는 면역조직화학염색만으로 판정하였으므로 제한적인 면이 있으며, 향후 Fas 배위자 발현에 관한 RT-PCR이나 Western blotting을 이용한 검증이 있어야 할 것으로 사료된다. 이는 Fas와 Fas 배위자 체계의 변화로 인한 결과로 생각되며, 전자간증의 병태 생리적 원인 중 태반내의 비정상 항원에 대한

모체 면역 체계의 변화에 기인한다는 학설과²³ 동일한 결과를 보여주고 있다.

조직에서의 Fas 및 Fas 배위자의 발현 뿐 아니라 혈청내 용해성 Fas 및 Fas 배위자가 발견되었으며, 자가 면역 질환 환자에서 혈청내 용해성 Fas가 증가됨으로써 면역 내성 (immune tolerance)를 잃는 것으로 보고되었다. 따라서 임신증독증 환자의 혈청내의 용해성 Fas 및 Fas 배위자의 발현 또한 정상 임신과 차이가 있을 것으로 생각할 수 있다. 즉 혈청내의 용해성 Fas가 증가되면 영양막 세포에서 발현된 Fas 배위자와 경쟁적으로 결합함으로써, 영양막 세포의 Fas 배위자가 T 세포의 Fas와 결합하여 T 세포를 세포 사멸시켜 영양막 세포를 보호하는 기능을 약화시킬 것으로 사료된다.^{16,18,19} 본 연구에서도 전자간증 임신과 HELLP로 변환된 전자간증에서 용해성 Fas값이 정상 임신보다 통계학적으로 유의하게 높았으며 용해성 Fas 배위자는 각 군과의 유의한 차이가 없음으로써 Laskowska 등의¹⁹ 보고와 동일한 결과를 보였다. 그러나 Kuntz 등은¹⁶ 오히려 용해성 Fas 값은 유의한 차이가 없고 Fas 배위자가 증가된다고 보고하기도 하였다. 따라서 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 연구는 정상임신, 전자간증 태반에서의 세포사멸 조절인자 인자인 Fas 배위자, Fas의 태반 내 발현을 비교한 결과, 전자간증 군에서 Fas 배위자 발현의 감소와 Fas 발현의 증가의 소견을 보여 세포사멸이 더 많이 발생되는 것으로 생각되며, 이를 두 군에서 태반의 세포사멸의 빈도가 증가하는 이유는 잘 알려져 있지 않지만, 이는 전자간증의 발병을 유발하는 병적인 과정이거나 원인의 한 요소로 사료된다. 또한 전자간증 임산부의 혈청내 용해성 Fas 값을 측정한 결과, 정상 단태 임신, 전자간증 임신, HELLP로 변환된 전자간증 모두에서 soluble Fas, Fas ligand가 발견되었으며, 전자간증 임신과 HELLP로 변환된 전자간증에서 soluble Fas값이 정상 단태 임신보다 높게 나왔으며, Fas ligand는 큰 차이가 없었다. 증가된 혈청 내 용해성 Fas는 전자간증과 관련이 있는 것으로 사료되며, 이와 같은 증가는 모체의 T 임파구 apoptosis의 보호를 의미하며, 결과적으로 전

자간증에서의 모체의 immune intolerance로 이어지는 것으로 생각된다.

참고문헌

- Need JA. Immunological phenomena in preeclamptic toxemia. *Clin Obstet Gynecol* 1979; 6: 443-60.
- 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.
- Robert JM, Taylor RN, Friedman SA, Goldfien A. A new development in preeclampsia. In: Dunlap W, editor. *Fetal medical review*. London: Edward Arnold Publishers; 1990. p.125-42.
- Eskenazi B, Fenster L, Sydney S, Elkin EP. Fetal growth retardation in infants of multiparous and nulliparous women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1112-8.
- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Robert JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950-60.
- Gerresten G, Huisjes H, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placenta bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 876-81.
- Diket AI, Pierce MR, Munshi UK, Voelker CA, Elobey-Childress S, Greenberg SS, et al. Nitric oxide inhibition causes intrauterine growth retardation and hind-limb disruptions in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1243-8.
- Gabriel R, Alsat E, Evion-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1238-43.
- Heyborne KD, McGregor JA, Henry G, Witkin SS, Abrams JS. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: Immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 55-61.
- Kerr JFR, Harmon BV. Definition and incidence of apoptosis: an historical perspective. In: Tomei LD, Cope FO, editors. *Apoptosis: the molecular basis of programmed cell death*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1991. p.5-29.
- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-5.
- Hett SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998; 298: 300-7.
- Griffith TS, Burner T, Flecher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995; 270: 1189-92.
- Bamberger AM, Schulte HM, Thuneke I, Edrman I, Mamberger CM, Asa S. Expression of apoptosis inducing Fas ligand (FASL) in human first and third trimester placenta and choriocarcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3173-5.
- Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 271-6.
- Kuntz TB, Christensen RD, Stegner J, Duff P, Koenig JM. Fas and

- Fas ligand expression in maternal blood and in umbilical cord blood in preeclampsia. *Pediatric research* 2001; 50: 743-9.
17. Roh CR, Lee JW, Kang BH, Yang SH, Kim BG, Bae DS, et al. Differential expression of Fas and Fas ligand in human placenta. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 213-6.
18. Hsu CD, Harirah H, Basherra H, Mor G. Serum soluble Fas in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 530-2.
19. Laskowska M, Laskowska K, Gorzelak BL, Oleszczuk J. Evaluation of the maternal and umbilical vein serum sFas/sFasL system in pregnancies complicated by preeclampsia with intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; Sep 15.
20. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, editors. *Williams obstetrics*. 21st ed. McGraw Hill Co.; 2001. p.567-618.
21. Armato P, Zwain I, Reed J, Yen SSC. Expression of Bcl-2 and Bax in human placenta. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3(suppl): 226A.
22. Salafia CM, Mill IF, Ossandon M, Starzyk KA. Markers of regulation of apoptosis and cell proliferation in preterm and term placental villi. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3(suppl): 80A.
23. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
24. Yue XY, Zhang X, Cui SH, Wang XQ. Expression of Fas antigen and ligand, placental growth factor in placenta of pregnant women with pre-eclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005; 40(5): 320-2.
25. Knipping E, Krammer PH, Onel KB, Lehman TJ, Mysler E, Elkorn KB. Soluble Fas/APO1/CD95 in systemic lupus erythematosus and juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1735-7.

= 국문초록 =

목적: 본 연구는 정상임신, 전자간증 및 HELLP 증후군 임산부의 태반에서 세포사멸 면역 조절인자인 Fas 및 Fas 배위자의 태반 내 발현을 비교하고, 전자간증 및 HELLP 증후군 임산부의 혈청 내 Fas 및 Fas 배위자의 변화를 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 방법: 정상 단태 임신부 31명, 전자간증 임신부 27명, HELLP로 변환된 전자간증 5명을 대상으로 혈청 샘플을 얻어 Enzyme linked immunoassay에 의한 방법으로 결과를 얻었으며, 태반에서 세포사멸을 관찰하기 위하여 광학 현미경 및 Fas/Fas ligand에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였다. Mann-Whitney test, χ^2 test, Pearson correlation coefficients와 multiple regression test를 통계에 이용하였다.

결과: 광학현미경적 관찰에서 태반 내 세포사멸을 정상임신, 전자간증 모두에서 관찰할 수 있었다. 또한 면역조직화학염색을 이용하여 세포사멸 관련 단백질 발현을 영양막 세포에서 조사한 결과 Fas 단백의 발현은 전자간증 군에서 정상임신에 비해 증가하는 양상을 보였고, Fas 배위자 단백의 발현은 전자간증 군에서 정상임신에 비해 발현이 감소하는 양상을 보였다. 그리고 Fas 배위자 단백의 발현은 Fas 단백에 비해 발현의 강도가 미약하였다. Fas의 평균값은 정상 임산부의 경우 5.83 ± 0.37 U/mL, 전자간증 임산부의 경우 10.84 ± 0.93 U/mL, HELLP 증후군 임산부의 경우는 10.79 ± 0.69 U/mL이었으며, Fas ligand의 평균값은 정상 임산부의 경우 0.59 ± 0.03 U/mL, 전자간증 임산부의 경우 0.51 ± 0.21 U/mL, HELLP 증후군 임산부의 경우는 0.60 ± 0.01 U/mL이었다. 따라서 전자간증 임신과 HELLP로 변환된 전자간증에서 soluble Fas값이 정상 단태 임신보다 통계학적으로 유의하게 높았으나 ($P < 0.01$), Fas ligand의 경우 각 군간의 차이는 없었다.

결론: 전자간증 태반에서의 세포사멸 조절인자 인자인 Fas 배위자 발현의 감소와 Fas 발현의 증가의 소견을 보여 세포사멸이 더 많이 발생되는 것으로 생각되며, 이는 전자간증의 발병을 유발하는 병적인 과정이거나 원인의 한 요소로 사료된다. 증가된 혈청 내 용해성 Fas는 전자간증과 관련이 있는 것으로 사료되며, 이와 같은 증가는 모체의 T 임파구 apoptosis의 보호를 의미하며, 결과적으로 전자간증에서의 모체의 immune intolerance로 이어지는 것으로 생각된다.

중심단어: 혈청내 용해성 Fas/Fas ligand, 세포사멸, 전자간증, HELLP 증후군