

# 한국 여성에서 중증 자궁내막증과 Human $\alpha 2$ -Heremans Schmidt Glycoprotein (AHSG) 유전자 다형성의 연관성

서울대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>1</sup>, 의학연구원 인구의학연구소<sup>2</sup>, 서울마리아 불임병원<sup>3</sup>,  
가천의과학대학교 산부인과학교실<sup>4</sup>, 울산대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>5</sup>,  
고려대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>6</sup>, 경북대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>7</sup>,  
연세대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>8</sup>, 전남대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>9</sup>,  
부산대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>10</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>11</sup>

김진주<sup>1</sup> · 채수진<sup>3</sup> · 김종미<sup>1</sup> · 이경훈<sup>4</sup> · 최영민<sup>1,2\*</sup> · 김성훈<sup>5</sup> · 신정호<sup>6</sup> · 이택후<sup>7</sup>  
허준용<sup>6</sup> · 이병석<sup>8</sup> · 오성택<sup>9</sup> · 이규섭<sup>10</sup> · 임용택<sup>11</sup>

## Association between Endometriosis and Human $\alpha 2$ -Heremans Schmidt Glycoprotein (AHSG) Polymorphism

Jin Ju Kim<sup>1</sup>, Soo Jin Chae<sup>3</sup>, Jong Mee Kim<sup>1</sup>, Gyoung Hoon Lee<sup>4</sup>, Young Min Choi<sup>1,2\*</sup>,  
Sung Hoon Kim<sup>5</sup>, Jung Ho Shin<sup>6</sup>, Taek Hoo Lee<sup>7</sup>, Jun Young Hur<sup>6</sup>, Byoung Suk Lee<sup>8</sup>,  
Sung Tack Oh<sup>9</sup>, Kyu Sup Lee<sup>10</sup>, Young Tack Lim<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Maria Fertility Hospital; <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Gachon University Gil Medical Center; <sup>5</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center; <sup>6</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine; <sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kyungpook National University School of Medicine; <sup>8</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine; <sup>9</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University College of Medicine; <sup>10</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University College of Medicine and Medical Research Institute, Pusan National University; <sup>11</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, St Vincent's Hospital, College of Medicine, Catholic University of Korea

**Objective:** To evaluate the relationship between advanced stage endometriosis and polymorphisms in  $\alpha 2$ -Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG) gene in Korean women.

**Methods:** One-hundred thirty women with endometriosis stage III and IV, and 224 women without endometriosis were enrolled. In these patients, we determined AHSG gene polymorphisms by PCR and RFLP (restriction fragment length polymorphism) analysis.

**Results:** The genotype distribution of the AHSG gene polymorphism in the endometriosis group was not different from that of the control group (AHSG 1\*1/AHSG 1\*2/AHSG 2\*2 frequencies were 56.2%/37.7%/6.2% and 55.8%/39.3%/4.9% for the endometriosis and control groups, respectively,  $p=0.864$ ). Also, the frequency of AHSG 2 haplotype was not different between endometriosis patients and controls (AHSG 1 haplotype /AHSG 2 haplotype rates were 75.0%/25.0% and 75.4%/24.6% for the endometriosis and control groups, respectively,  $p=0.894$ ).

주관책임자: 최영민, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실

Tel: (02) 2072-2385, Fax: (02) 762-3599, e-mail: ymchoi@snu.ac.kr

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (01-PJ10-PG6-01GN13-0002).

\*\*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (01-PJ10-PG6-01GN13-0002).

**Conclusion:** AHSG gene polymorphism was not associated with the risk of advanced stage endometriosis in the Korean population.

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(4): 267-274.]

**Key Words:** Endometriosis, AHSG, Polymorphism

부인과 영역에서 가장 흔한 질환 중 하나인 자궁내막증은 자궁내막조직이 자궁강 외부에 존재하여 증식하는 질환으로서, 월경통, 골반통, 성교통, 불임의 주원인으로 알려져 있으며, 발생 빈도는 일반 여성의 8.3%, 생식연령층에서는 10%, 불임 여성에서는 30~71%로 보고되고 있다.<sup>1~4</sup> 월경혈의 역류, 체강의 화생 (coelomic metaplasia) 등이 대표적인 발병기전으로 제시되고 있으나,<sup>5~9</sup> 면역인자의 변화로 복강내로 역류한 내막세포의 제거가 감소하는 것 역시 원인으로 제기되고 있다.<sup>10~11</sup> 한편 자궁내막증은 가족적 성향이 높은 것으로 알려져 있어, 자궁내막증 여성의 직계 가족 여성 또는 일란성 쌍둥이 자매에서는 자궁내막증의 빈도가 높은 것으로 보고되어<sup>12~15</sup> 자궁내막증이 발병하기 쉬운 유전적 소인이 있을 것으로 생각되고 있다.

Alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG)은 46 kDa의 당단백으로 간세포에서 합성되는 것으로 알려져 있으며,<sup>16</sup> 1960년 Heremans, 1961년 Schmid 등이 최초로 혈장에서 분리하였고, 1962년 Schultze 등이 Heremans와 Schmidt가 발견한 단백질이 같은 것임을 증명하여 두 발견자의 이름을 붙여 명명하였다.<sup>17</sup> AHSG 단백질은 음성 급성기 단백질 (negative acute phase reactant)계의 일원으로 염증반응에 관여하며,<sup>18</sup> Mathur 등은 자궁내막증 환자의 AHSG 단백질의 혈중 농도와 복강액 농도가 정상인의 것과 비교하였을 때 유의하게 차이가 있어 자궁내막증의 자가면역 기전에 있어서도 AHSG 단백질이 중요한 역할을 하고 있다고 보고하였다.<sup>19~21</sup>

AHSG 1과 AHSG 2라는 두 개의 AHSG 유전자 다형성 양상이 기술된 이래<sup>22</sup> AHSG 유전자는 염색체 3q27-29 부위에 위치하며<sup>23</sup> 6개의 인트론 (intron)과 7개의 엑손 (exon)을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>24</sup> 최근 AHSG 1과 AHSG 2의 분자 구조가 규

명되었는데, AHSG 1 일배체형 (haplotype)은 엑손 6 내 230번째 코돈 (codon)이 ACG (해당 아미노산은 threonine), 엑손 7 내 238번째 코돈이 ACC (아미노산은 threonine)인 반면 AHSG 2 일배체형은 엑손 6내 230번째 코돈이 ATG (아미노산은 methionine), 엑손 7 내 238번째 코돈이 AGC (아미노산은 serine)로 밝혀졌다.<sup>25</sup>

Kim 등은 한국인 자궁내막증 여성 79명과 정상 여성 105명을 대상으로 AHSG 유전자 다형성과 자궁내막증과의 관련성을 연구한 결과 AHSG 2 일배체형 (Kim 등은 allele로 표시)이 없는 여성은 AHSG 2 일배체형을 가진 여성에 비해 자궁내막증의 발생 위험성이 높다고 최초로 보고하였다.<sup>26</sup> 그러나 이후에 자궁내막증과 AHSG 유전자 다형성에 대한 국외 및 국내의 다른 연구가 없는 실정이다. 이에 본 연구자들은 자궁내막증과 AHSG 유전자 다형성의 연관성 여부에 대하여 재확인하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2001년 12월부터 2007년 12월까지 서울대학교병원, 고려대학교 구로병원, 경북대학교 병원, 영동세브란스병원, 전남대학교병원, 부산대학교병원, 강남성모병원 산부인과를 방문한 여성 중 복강경술 또는 개복술을 시행하여 조직학적 검사상 자궁내막증으로 진단된 환자 130명을 환자군으로 정하였다. 그리고 대조군으로는 복강경술 또는 개복술 상 자궁내막증의 증거를 발견할 수 없었던 224명의 여성을 대상으로 하였다. 대조군의 경우 자궁근종, 자궁선근증 및 침윤성 자궁경부암과 난소암 등 악성 부인암으로 확인된 경우는 포함시키지 아니하였다.

자궁내막증 중증도의 평가는 미국 불임학회 분류를 사용하였고,<sup>27</sup> 분류 결과 제 3기가 44명, 제 4기가 86명이었다. 자궁내막증 환자군의 평균나이는 26.9±3.9 (S.D.)세, 대조군은 42.8±8.7세로 유의하게 대조군에서 높았다 ( $p<.001$ ).

## 2. 연구 내용

대상 환자군 및 대조군 여성들에서 PCR-RFLP 분석법을 이용하여 AHSG 유전자 다형성 양상을 조사하여, 양군을 비교 분석하였다.

## 3. 방법

### 1) 종합효소연쇄반응 (PCR)

대상 환자에서 말초혈액을 채혈하여 Wizard DNA extraction kit (Promega)를 사용하여 genomic DNA를 추출하였다. Exon 6 내 codon 230 (nucleotide 791)의 다형성 분석을 위해 primer 5'-GTAAGGCAACAC-TCAGTGA-3' (forward)과 5'-TCATCTCTGCCATGCTAG-3' (reverse)를 사용하여 PCR을 시행하였으며, exon 7 내 codon 238 (nucleotide 815)의 다형성 분석을 위해 primer 5'-GTAAGGCAACACTCAGTGA-3' (forward)과 5'-ACACAGTAAGATGGTTCTTC-3' (reverse)를 사용하여 PCR을 시행하였다. PCR 반응 조건으로 100 ng DNA, 완충용액 (50 mM KCl, 10 mM Tris pH 8.3), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 각 0.2 mM의 dNTP, 0.4 μM의 primers, 1 unit의 Taq DNA polymerase를 포함한 혼합용액 25 μl를 만들어 증폭하였고, 반응 조건은 94°C에서 60초 (denaturation), 60°C에서 60초 (annealing), 72°C에서 90초 (extension)를 30회 반복하였다.

### 2) 제한효소 처리 및 전기영동

증폭된 codon 230 PCR 산물은 *Nla*III 제한효소로 37°C에서 4시간 이상 반응시켰다. 3% agarose gel에서 전기영동 후 ethidium bromide로 염색한 후 UV illumination 하에서 증폭 산물을 관찰하였다. 제한효소에 의한 절단부위가 없을 경우에는 298 bp band만 관찰되었고, 절단부위가 존재할 경우 242 bp, 56 bp의 두 band가 관찰되었다. 증폭된 codon 238 PCR

산물은 *Sac*I 제한효소로 37°C에서 4시간 이상 반응시켰다. 1% agarose gel에서 전기영동 후 ethidium bromide 염색한 후 UV illumination 하에서 증폭 산물을 관찰하였다. 제한효소에 의한 절단부위가 없을 경우는 1,080 bp band만 관찰되었고 절단부위가 존재할 경우 725 bp, 355 bp의 두 band가 관찰되었다.

### 3) 유전자형 분석

Codon 230의 경우 C-->T (ACG-->ATG)로 단일염기 치환이 이루어지며, 제한효소에 의해 절단되지 않을 경우 C, 제한효소에 의해 절단된 경우 T이다. 제한효소에 의한 절단여부에 따라 genotype은 CC, CT, TT가 존재한다. Codon 238의 경우 C-->G (ACC-->AGC)로 단일염기 치환이 이루어지며, 제한효소에 의해 절단되지 않을 경우 C, 제한효소에 의해 절단된 경우 T이다. 제한효소에 의한 절단여부에 따라 genotype은 CC, CG, GG가 존재한다. 제한효소 처리 후 두 codon 모두 제한효소에 의한 절단부위가 없을 경우 (C-C) AHSG 1 일배체형 (haplotype), 두 codon 모두 절단부위가 존재할 경우 (T-G) AHSG 2 일배체형으로 명명하였다. 본 연구에서 두 codon의 제한효소에 따른 genotype 결과를 일배체형 분석을 수행하였을 때, AHSG 1 일배체형과 AHSG 2 일배체형만 관찰되었다.

## 4. 통계분석

자궁내막증과 정상 대조군 사이, 자궁내막증의 경증도에 따른 AHSG 유전자 다형성의 분포 양상을  $\chi^2$  test를 사용하여 분석하였다. SPSS (ver 12.0, SPSS inc., Chicago USA) 를 이용하여 분석하였고, p value가 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

자궁내막증 환자 및 대조군에서 AHSG 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 비에 일치하였고, 자궁내막증 환자군에서 AHSG 1\*1 유전자형의 빈도는 56.2% (73/130), AHSG 1\*2 유전자형은 37.7% (49/130),

**Table 1.** Genotype and haplotype distribution for the AHS polymorphism in women with and without endometriosis

	Women with endometriosis (n=130)	Women without endometriosis (n=224)	Odds ratio (95% CI)	P value*
<b>Genotype</b>				
AHSG 1*1	73 (56.2%)	125 (55.8%)		
AHSG 1*2	49 (37.7%)	88 (39.3%)		
AHSG 2*2	8 ( 6.2%)	11 ( 4.9%)		.864
<b>Haplotype</b>				
AHSG 1	195 (75.0%)	338 (75.4%)		
AHSG 2	65 (25.0%)	110 (24.6%)	0.93 (0.66~1.32)	.894

**Table 2.** Genotype and haplotype distribution for the AHS polymorphism according to endometriosis stage

	Control (n=224)	Stage III endometriosis (n=44)	P value*	Stage IV endometriosis (n=86)	P value*
<b>Genotype</b>					
AHSG 1*1	125 (55.8%)	24 (54.5%)		49 (57.0%)	
AHSG 1*2	88 (39.3%)	17 (38.6%)		32 (37.2%)	
AHSG 2*2	11 ( 4.9%)	3 ( 6.8%)	.873	5 ( 5.8%)	.913
<b>Haplotype</b>					
AHSG 1	338 (75.4%)	65 (73.9%)		130 (75.6%)	
AHSG 2	110 (24.6%)	23 (26.1%)	.753	42 (24.4%)	.972

AHSG 2\*2 유전자형은 6.2% (8/130)로 정상 대조군의 55.8% (125/224), 39.3% (88/224), 4.9% (11/224)의 빈도와 차이가 없었다 (p=0.864) (Table 1). 또한 AHSG 2 일배체형의 빈도 역시 환자군에서 25.0% (65/260), 대조군 24.6% (110/448)로 두 군간에 유의한 차이가 없었다 (p=0.894) (Table 1).

자궁내막증을 가진 여성을 세분화하여 stage III, IV 자궁내막증을 가진 여성을 각각 대조군과 비교했을 경우에도 유의한 AHSG 유전자형 분포 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

### 고 찰

자궁내막증의 원인은 현재 정확히 밝혀지지 않은

상태로, 유전적인 요인과 면역인자 및 다수의 요인에 의한 영향이 발병, 진행 혹은 재발에 관여하리라 추측되고 있는 실정이다. 면역학적인 요인 중 알려진 것은 여러 cytokine의 변화, 복강 내 macrophage의 활성화 및 증가, T 세포의 활동 감소, NK 세포의 활동 감소, autoantibody의 증가 등이 있다.<sup>1</sup> 또한 자궁내막증은 유전적 소인이 있는 것으로 알려져, 1980년 Simpson 등은 자궁내막증 환자의 first-relative인 경우 자궁내막증의 발생이 6.9%라고 보고하였고,<sup>28</sup> 1993년 Mohen 등은 자궁내막증 환자의 first-relative인 경우 자궁내막증의 발생 빈도가 4.3%로 정상인에 비해 7.2배라고 하였다.<sup>29</sup> 2001년 Kennedy 등은 sib-pair analysis을 이용하여 endometriosis에서 familial tendency를 볼 수 있다고 하였다.<sup>6</sup>

이러한 자궁내막증과 관련된 유전자 및 면역인자에 대한 연구 중 하나가 AHSG에 관한 것이다. 1996년 Mathur 등은 two dimensional gel electrophoresis를 이용하여 22개의 자궁내막 단백 중 6개만이 자궁내막증 환자의 혈청 IgG와 결합력이 있는 것을 밝혔고, MW 64 kDa의 항원과 결합하는 것이 AHSG, MW 72 kDa의 항원과 결합하는 것이 transferrin임을 보고하였다.<sup>19</sup> 1998년 이들은 123명의 자궁내막증 환자와 105명의 정상 여성의 혈장을 대상으로 ELISA를 사용하여 transferrin과 AHSG의 항체를 검사하였을 때 자궁내막증의 진단의 sensitivity와 specificity가 90% 이상인 것으로 보고하였고,<sup>20</sup> 자궁내막증 환자의 transferrin과 AHSG에 대한 자가면역이 자궁내막증의 기전과 자궁내막증과 관련된 불임에 중요한 의미가 있다고 주장하였다.<sup>5</sup>

따라서 본 연구에서는 130명의 자궁내막증 환자와 224명의 대조군 여성을 대상으로 자궁내막증과 연관성이 보고된 AHSG 유전자 다형성과 중증 자궁내막증과의 연관성을 조사하였으나, 유의한 연관관계를 찾을 수 없었다. 또한 중증 자궁내막증에서 제 3기와 제 4기에 따른 비교에서 역시 AHSG 유전자 다형성과의 연관성은 없는 것으로 나왔다. 본 연구 결과는 79명의 자궁내막증 환자와 105명의 정상 여성을 대상으로 AHSG 유전자 다형성과 자궁내막증과의 상관관계를 최초로 보고한 Kim 등

(2004)의 연구 결과와는 차이를 보이고 있다.<sup>26</sup> Kim 등에 따르면 자궁내막증 환자에서 AHSG 1\*1 유전자형의 빈도는 55.7%, AHSG 1\*2 유전자형은 36.7%, AHSG 2\*2 유전자형은 7.6%, 대조군에서는 각각 39.0%, 53.3%, 7.6%로 전체적으로 유의한 유전자형 차이가 없다고 보고하였다. 그러나 AHSG 1\*2, AHSG 2\*2를 통합하여, 적어도 1개 이상의 AHSG 2 일배체형을 가진 여성과 가지지 않은 여성에서의 분포 양상을 비교시에는 유의한 차이가 있었다. AHSG 2 일배체형을 가지지 않은 여성, 즉 AHSG 1\*1 유전자형이 자궁내막증 환자의 55.7%에서 관찰되어, 정상 대조군의 39.0%에 비해 유의하게 높았고, AHSG 2 일배체형을 가지지 않은 여성에서 후에 자궁내막증이 발생할 위험도가 적어도 1개 이상의 AHSG 2 일배체형을 가진 여성보다 약 2배 높았다고 보고하였다. 또한 자궁내막증 여성에서 항 AHSG 항체 양성율은 20.0%로서 정상 대조군 여성의 2.7%보다 유의하게 높아 AHSG 유전자 다형성 양상이 자궁내막증에 영향을 주는 여러 유전자 중의 한가지라고 하였다.

본 연구에서 자궁내막증 환자에서의 AHSG 1\*1 유전자형의 빈도는 56.1%, AHSG 1\*2 유전자형은 37.7%, AHSG 2\*2 유전자형은 6.2%로 Kim 등이 환자군에서 보고한 빈도와 차이가 없었다. 그러나 자궁내막증과의 연관관계가 보고된 AHSG 1\*1 유전자

**Table 3.** Haplotype frequencies for the AHSG polymorphism

	Nation	Year	Frequency	
			AHSG 1	AHSG 2
Liu et al. <sup>30</sup>	China	2003	0.741	0.259
Umetsu et al. <sup>31</sup>	Japan	1983	0.7250	0.2750
Umetsu et al. <sup>32</sup>	Philippine	1988	0.6870	0.3130
Alonso et al. <sup>33</sup>	Spain	1991	0.7147	0.2771
Cerri et al. <sup>34</sup>	Italy	1991	0.7472	0.2507
Fukuma et al. <sup>35</sup>	Japan	1991	0.7221	0.2748
Hou et al. <sup>36</sup>	China	1992	0.6958	0.3042
Hausmann et al. <sup>37</sup>	Germany	1995	0.7139	0.2697

형의 빈도는 본 연구의 환자군에서는 56.1%, 대조군에서는 55.8%, Kim 등의 연구에서는 각각 55.7%, 39.1%로 두 연구간의 결과 차이는 결국 대조군 여성에서의 빈도 차이에 기인한다고 볼 수 있다. 2003년 Liu 등은 상하이에 거주하는 401명의 중국 여성에서 AHSG 1\*1 유전자형의 빈도는 56.9%, AHSG 1\*2 유전자형은 34.4% AHSG 2\*2 유전자형은 8.7%라고 밝혀, 본 연구와 유사한 AHSG 1\*1 유전자형 빈도를 보고하였다.<sup>30</sup> 또한 본 연구에서의 AHSG 1 일배체형 빈도도 대조군에서 24.6% (Kim 등의 연구에서는 34.3%)로 나와 다른 연구와 비슷한 결과를 보이고 있다 (Table 3). Kim 등과 본 연구에서 모두 복강경으로 자궁내막증이 없는 것이 확인된 여성을 대조군으로 하였으나, Kim 등의 연구에서는 환자군과 대조군을 모두 20~40세 사이로 선정한 반면, 우리 연구에서는 대조군의 평균나이가  $42.8 \pm 8.7$ 세로 자궁내막증 환자군의 평균나이가  $26.9 \pm 3.9$ 세 보다 유의하게 ( $p < .001$ ) 많았다. 대조군에 나이가 많은 여성을 동원 시 후일 자궁내막증에 이환될 가능성이 있는 여성을 제외할 수 있어 긍정적인 영향을 미칠 것으로 사료된다.<sup>38</sup> 또한 Salanti 등 (2005)은 유전자 연관 연구 시 대상수의 중요성을 강조하였고,<sup>39</sup> 본 연구에서는 이전 연구에 비해 환자군의 경우 약 1.6배, 대조군의 경우 약 2.1배 정도 수가 많다. 위와 같은 사실들을 고려하면 비록 이전 연구와 결과는 다르지만 본 연구는 그 자체로 의의가 있을 것으로 사료된다.

연구에서는 항 AHSG 항체를 측정하지 않아 유전자형 양상과 항체 사이의 상관관계를 파악할 수 없었다. 또한 AHSG 유전자 다형성으로 인한 대립 유전자가 다수 존재하고, 그 중 가장 흔한 AHSG 1 일배체형 내에서도 여러 변이가 보고되고 있다는 점도 본 연구 결과의 한계일 수 있다.<sup>16</sup>

결론적으로 본 연구자들은 AHSG 유전자의 다형성과 중증 자궁내막증과의 연관관계를 찾지는 못하였다. 그러나 자궁내막증의 발병기전에 면역학적으로 인자 관련하며, AHSG에 대한 자가면역이 자궁내막증의 기전과 자궁내막증과 관련된 불임에 중요한

의미가 있다는 연구 결과들<sup>19-21</sup>을 고려하면 AHSG 유전자의 다형성과 자궁내막증의 연관성에 대하여는 향후 표본수의 확장 및 다른 인종을 대상으로 추가 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 1-19.
2. D'Hooghe TM, Debock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21: 243-53.
3. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New Engl J Med* 1993; 328: 1759-69.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-58.
5. Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 89-95.
6. Kennedy A, Bennett S, Weeks DE. Affected sib-pair analysis in endometriosis. *Human Reprod Update* 2001; 7: 411-8.
7. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 309-14.
8. Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, Buster JE, Carson SA. Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 21-40.
9. Kennedy S. Genetics of endometriosis: A review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 111-28.
10. D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis. In: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of reproduction*, Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1996; 322-56.
11. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunology in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 377-83.
12. Lamb KRN, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 596-601.
13. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 32-4.
14. Moen M, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 560-4.
15. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy S. Endo-

- metriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68: 941-2.
16. Osawa M, Yuasa I, Kitano T, Henke J, Kaneko M, Udono T, et al. Haplotype analysis of the human  $\alpha$ 2HS-glycoprotein (fetuin) gene. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 27-34.
  17. Boutin B, Feng SH, Arnaud P. The genetic polymorphism of Alpha2-HS glycoprotein: study by ultrathin-layer isoelectrc focusing and immunoblot. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1098-105.
  18. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentrations of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64: 1118-29.
  19. Mathur SP, Zhou GX, Arnaud P, Jiang H, Burtler WJ, Zhang H. Antibodies to endometrial transferrin and alpha 2-Hereman Schmidt (HS) glycoprotein in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 483-94.
  20. Mathur SP, Holt VL, Lee JH, Jiang H, Rust PF. Levels of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 69-73.
  21. Mathur SP, Lee JH, Jiang H, Arnaud P, Rust PF. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity* 1999; 29: 121-7.
  22. Cox DW, Andrews BJ, Willis DE. Genetic polymorphism of  $\alpha$ 2 HS glycoprotein. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 699-706.
  23. Magnuson VL, MxCombs JL, Lee CC, Yang F, Bowman BH, McGill Jr. Human alpha 2-HS-glycoprotein localized to 3q27-3q29 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 47: 72-4.
  24. Osawa M, Umetsu K, Sato M, Ohki T, Yukawa N, Suzuki T, et al. Structure of the gene encoding human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG). *Gene* 1997; 196: 121-5.
  25. Osawa M, Umetsu K, Ohki T, Nagasawa T, Suzuki T, Takeichi S. Molecular evidence for human alpha 2 -HS glycoprotein (AHSG) polymorphism. *Hum Genet* 1997; 99: 18-21.
  26. Kim JG, Kim H, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Association between human alpha 2-Heremans Schmidt glyco-protein (AHSG) polymorphism and endometriosis in Korean women. *Fertil Steril* 2004; 82: 1497-500.
  27. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
  28. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327-31.
  29. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 560-4.
  30. Liu XH, Liu YZ, Jiang DK, Li YM, Li MX, Qin YZ, et al. No evidence for linkage and/or association of human alpha2-HS glycoprotein gene with bone mineral density variation in Chinese nuclear families. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 244-50.
  31. Umetsu K, Kashimura S, Ikeda N, Suzuki T. Classification of alpha 2-HS-glycoprotein (alpha 2HS) types by isoelectric focusing. *Z Rechtsmed* 1983; 91: 33-5.
  32. Umetsu K, Yuasa I, Nishimura H, Sasaki H, Suzuki T. Genetic polymorphisms of orosomucoid and alpha-2-HS-glycoprotein in a Philippine population. *Hum Hered* 1988; 38: 287-90.
  33. Alonso A, Weidinger S, Visedo G, Sancho M, Fernandez-Piqueras J. Genetic polymorphism of alpha-2-HS-glycoprotein in a Spanish population. *Hum Hered* 1991; 41: 305-8.
  34. Cerri N, De Ferrari F. Genetic polymorphism of alpha-2-HS glycoprotein in Lombardy (Italy). *Int J Legal Med* 1991; 104: 77-9.
  35. Fukuma Y, Kashimura S, Nakano B, Umetsu K, Yuasa I, Nakasono I. Genetic polymorphism of alpha-2-HS-glycoprotein: four new alleles and allele frequencies in Japanese. *Hum Hered* 1991; 41: 89-92.
  36. Hou Y, Gou Q, Wu M. Genetic polymorphisms of alpha-2-HS-glycoprotein, group-specific component and orosomucoid in the Han population, Chengdu, China. *Hum Hered* 1992; 42: 308-3.
  37. Hausmann R, Leonhardy K, Martus P, Lotterle J. Genetic polymorphism of alpha-2-HS-glycoprotein in northern Bavaria (Germany). Simplified AHSG-phenotyping by isoelectric focusing using dry gels. *J forensic Sci* 1995; 40: 1068-71.
  38. Hadfield RM, Manek S, Weeks DE, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 1073-78.
  39. Salanti G, Sanderson S, Higgins JP. Obstacles and opportunities in meta-analysis of genetic association studies. *Genet Med* 2005; 7: 13-20.

---

= 국문초록 =

**목적:** 한국 여성에서 alpha2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG) 유전자 다형성과 중증 자궁내막증의 연관성을 알아보고자 하였다.

**연구방법:** 자궁내막증이 없는 여성 224명과 중증 자궁내막증이 있는 여성 130명을 대상으로 하였다. 모든 여성은 복강경이나 개복수술을 시행하여 수술 소견 및 조직학적 진단으로 중증 자궁내막증의 존재 여부를 진단하였다. 환자군과 대조군의 혈액을 채취하였고 AHSG 유전자 다형성을 중합효소연쇄반응 (PCR) 및 제한효소 절편길이 다형성 (restriction fragment length polymorphism; RFLP) 분석으로 조사하였다.

**결과:** 자궁내막증 환자군에서 AHSG 1\*1 유전자형의 빈도는 56.2% (73/130), AHSG 1\*2 유전자형은 37.7% (49/130), AHSG 2\*2 유전자형은 6.2% (8/130)로 정상 대조군의 55.8% (125/224), 39.3% (88/224), 4.9% (11/224)의 빈도와 차이가 없었다 ( $p=0.864$ ). 또한 AHSG 2 일배체형의 빈도 역시 환자군에서 25.0% (65/260), 대조군 24.6% (110/448)로 두 군간에 유의한 차이가 없었다 ( $p=0.894$ ).

**결론:** 한국 여성에서 AHSG 유전자 다형성과 자궁내막증은 연관이 없었다.

**중심단어:** 자궁내막증, AHSG, 유전자 다형성

---