: 31 4 2004
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 31, No. 4, 2004, 12

한국인 다낭성 난소증후군 환자에서 CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성 양상 및 역할

서울대학교 의과대학 산부인과학교실[1], 의학연구원 인구의학연구소[2],
성균관대학교 의과대학 산부인과학교실[3]

김진주[1] · 최영민[1,2] · 윤상호[1] · 정선하[1] · 최두석[3] · 구승엽[1,2] · 지병철[1]
서창석[1,2] · 김석현[1,2] · 김정구[1] · 문신용[1,2]

CYP11α $(tttta)_n$ Microsatellite Polymorphism in Korean Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Jin Ju Kim[1], Young Min Choi[1,2], Sang Ho Yoon[1], Seon Ha Choung[1], Doo Seok Choi[3], Seung Yup Ku[1,2], Byung Chul Jee[1], Chang Suk Suh[1,2], Seok Hyun Kim[1,2], Jung Gu Kim[1], Shin Yong Moon[1,2]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, [2]Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
[3]Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: To investigate the distribution and functional significance of CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism in Korean patients with polycystic ovary syndrome

Materials and Methods: Analysis of CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism was carried out on DNA samples from 97 patients with polycystic ovary syndrome and 70 normal controls. Comparison were done between PCOS patients and controls concerning CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism genotype or allele frequencies.

Results: The most frequent allele observed in the controls was an allele with six repeats (60.7%). Significant difference in the frequency of genotype (4R (-) genotype) having no copy of four-repeat-allele were observed between PCOS patients and controls (66.0% vs 34.0%, p=0.038, OR=1.939). But no significant difference was observed in the serum levels of total testosterone or free testosterone between 4R (+) genotype and 4R (-) genotype among PCOS patients. However, hyperandrogenic PCOS patients with 4R (+) genotype showed a higher serum testosterone levels compared to controls (mean ± S.D: 0.49±0.21 ng/ml vs 0.37±0.18 ng/ml, p=0.037).

Conclusion: The alleleic distribution of CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism in Korean subjects were different from those reported in Caucasians. CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism was associated with polycystic ovary syndrome in the Korean population, and may play a role in the synthesis of androgens in patients with polycystic ovary syndrome.

Key Words: CYP11α gene, Hirsutism, Hyperandrogenism, Polycystic ovary syndrome, Microsatellite polymorphism, P450scc

주관책임자: 최영민, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 산부인과
Tel: (02) 2072-2385, Fax: (02) 762-3599, e-mail: ymchoi@snu.ac.kr
*이 논문은 서울대학교병원 일반연구비 (04-2004-049-0) 지원에 의하여 이루어진 것임.

다낭성 난소증후군은 가임기 여성의 4~7%에서 발견되는, 가임기 여성의 가장 흔한 내분비 질환이며, 무배란을 초래하여 여성 불임의 중요한 원인이다. 또한 다낭성 난소증후군 환자는 장기적으로는 제2형 당뇨, 고지혈증, 심혈관계 질환, 유방암, 자궁내막암 등이 증가하는 것으로 밝혀져 있어, 다낭성 난소증후군의 조기진단 및 적절한 장기 관리는 임상적으로 매우 중요하다.

다낭성 난소증후군의 주요 임상 양상은 무배란에 따른 월경이상 및 불임, 남성호르몬 과다에 의한 다모증, 초음파상 특징적인 난소 소견이다. 그러나 임상 양상이 환자에 따라 다르며, 임상증상, 초음파 소견 및 생화학적 검사소견이 서로 일치하지 않는 경우가 많다.

다낭성 난소증후군의 원인은 현재 밝혀져 있지 않으나, 어떤 특정한 부분의 결함이라기보다는 기능적인 교란상태로 인하여 다양한 임상양상과 병리학적, 내분비학적 및 대사학적 변화를 나타내는 임상적 증후군으로 보는 견해가 지배적이다. 다낭성 난소증후군의 발생에는 유전적 요인이 관여하고 있음이 보고되어 왔으며, 최근 몇몇 후보 유전자들이 제시되었다. 특히 남성호르몬 합성과 대사에 핵심적인 효소인 P450scc (P450 side chain cleavage enzyme)를 coding하는 CYP11α 유전자는 다낭성 난소증후군에서 관찰되는 남성호르몬 과다 생산에 관여할 유전자로 제시되었다.[1~3] 즉 CYP11α 유전자의 산물인 cholesterol side chain cleavage enzyme은 모든 steroid 호르몬 합성의 첫 단계이자 rate limiting step인, cholesterol을 pregnenolone으로 전환시키는 단계에 작용하는 호르몬에 해당하며, CYP11α 유전자의 전사 시작부위에서 528 bp 상방 (upstream)에 위치하는 $(tttta)_n$ microsatellite 다형성 (polymorphism)은 다낭성 난소증후군 또는 고안드로겐 혈증과 연관성이 있어 다낭성 난소증후군의 주요 후보유전자일 가능성이 있다는 것이다. 그러나 다낭성 난소증후군에서 CYP11α 유전자 다형성에 관한 연구는 몇 개의 보고만이 있으며, 그 결과가 일치되어 있지 못하다. 이에 본 연구는 한국인 다낭성 난소증후군 환자군 및 대조군을 대상으로 하여 CYP11α 유전자 다형성을 조사하여, 한국인 다낭성 난소증후군 환자의 발생 및 임상 양상 발현에 있어서 CYP11α 유전자 다형성의 연관성 및 역할을 파악하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

환자군은 2004년 3월부터 2004년 10월까지 서울대학교병원 산부인과에서 다낭성 난소증후군으로 진단 받은 97명을 대상으로 하였다. 다낭성 난소증후군의 진단기준은 2003년 ARSM/ESHRE consensus meeting guideline에서 제시한 대로 ① 희발 (>35일) 혹은 무배란 ② 임상적 혹은 생화학적 남성호르몬 과다증상 ③ 초음파상 다낭성 난소 소견 (질식 초음파상 2~9 mm의 난포가 12개 이상 보이거나 혹은 난소부피가 10 cm^3 이상일 때) 중 2개 이상으로 하였고,[4] 대조군은 2002년 3월부터 2004년 10월까지 서울대학교병원 산부인과를 방문한 환자 중 정상월경주기 (21일~35일)를 가지고 있으며 초음파상 정상 난소의 소견을 보인 환자들 혹은 자궁기형, 양쪽난관폐쇄, 남성요인, 원인불명의 불임으로 진단 받은 불임환자 70명이었다. 환자군과 대조군 모두에서 갑상선 기능 이상, 고프로락틴혈증이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 측정항목

대상 환자들은 모두 질식초음파로 난소의 크기, 모양을 측정하였으며 hirsutism score (modified Ferriman-Gallway)를 측정하여 8점 이상인 경우 임상적인 다모증이 있는 것으로 정의하였다. 또한 비만과 지방의 분포를 파악하기 위해 BMI와 waist-to-hip ratio를 측정하였다. 대상 환자들은 모두 월경 3일째 혈중 LH, FSH, estradiol, TSH, PRL을 측정하였으며, 다낭성 난소증후군 환자들은 혈중 total testosterone 및 free testosterone을 측정하였다. 혈중 total testosterone의 경우 0.2~0.8 ng/ml, free testosterone의 경우 2.0 pg/ml 미만을 정상치로 하였다. 또한 임상적 혹은 생화학적 남성호르몬 과다증상을 야기할 수 있는 2차적 원인인 nonclassic congenital adrenal hyperplasia를 배제하기 위해 혈중 17-α hydroxy progesterone (OHP)을 측정하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients with PCOS and controls

	PCOS (n=97)	Control (n=70)	p value
Age (years)	26.0±5.4	32.6±4.8	<0.01
BMI (kg/m^2)	22.4±5.3	21.5±3.1	n.s.
Waist-to-hip ratio	0.77±0.07	0.77±0.08	n.s.
Total testosterone (ng/ml)	0.38±0.18	-	
Free testosterone (pg/ml)	1.73±1.13	-	

All values are means ± SD. BMI: Body mass index. n.s.: Not significant

2) 중합효소연쇄 반응 (PCR)

대상환자들에서 말초혈액 3 ml를 채혈한 후 Wizard DNA extraction kit (Promega)를 이용하여 genomic DNA를 분리, 추출하였다. PCR 반응용액은 50 μl로서 genomic DNA 0.1 μg, 10 mM Tris-HCl, pH 8.3, 50 mM KCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 200 μM의 각 dNTPs, upstream primer와 downstream primer 각각 500 nM, 1 U의 Taq polymerase를 포함하였다.

PCR 반응에 사용할 oligonucleotide primer들의 염기서열은 upstream으로서 6FAM-5'GGT GAA ACT GTG CCA TTG C3', downstream으로서 5'CTG TAC CTG CTC CAC TTC AGC3'였다. PCR 반응 시 94℃에서 1분간 denaturation 시행 후 61℃에서 1분간 annealing시키고 72℃에서 1분간 extension을 35주기 동안 시행하였으며 (fluorescent PCR), 이후 gene scan analysis를 사용하여 증폭 산물의 크기를 파악하였다. 그리고 실험의 정확성을 기하기 위해 homozygous한 유전자형들을 선택하여 sequencing을 시행하여 $(tttta)_n$ 다형성의 repeat 횟수를 확인하였으며, repeat 횟수가 6회일 때 증폭 크기는 221 bp였다.

3) 데이터 분석 및 통계 처리

전체 대상군에서 CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성 양상을 파악하며 대립유전자 (alleles) 및 유전자형 (genotypes) 분포를 환자군과 대조군에서 상호 비교하였다. CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성의 대립유전자 및 유전자형과 다낭성 난소증후군 임상 양상의 상관성을 조사하기 위해 다낭성 난소증후군 환자군 내에서도 남성호르몬 과다증상을 보이는 군과 대조군을 상호 비교하였다. 또한 CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성의 대립유전자 및 유전자형과 혈중 testosterone치의 상관성을 다낭성 난소증후군 군에서 분석, 조사하였다.

대립유전자 및 유전자형에 따른 비교를 위해 SPSS 11.5 package의 Student T test, chi square 검사 또는 Fisher's exact test를 이용하였고, $p<0.05$인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 교차비 (odds ratio, OR)는 Woolf법을 이용하여 계산하였고, 변수가 0을 포함하는 경우에는 Haldane's modification법을 적용하였다.

결 과

다낭성 난소증후군 환자 97명의 평균 나이는 25.9±5.4 (SD)세, 평균 BMI는 22.7±4.7 (SD) kg/m^2, 평균 waist-to-hip ratio는 0.77±0.07 (SD)이었다. 대조군 70명의 평균 나이는 32.4±4.7세, 평균 BMI는 21.5±3.1 kg/m^2, 평균 waist-to-hip ratio는 0.77±0.08이었다 (Table 1). BMI와 waist-to-hip ratio는 양군간에 차이가 없었으나, 다낭성 난소증후군 환자군의 평균 나이는 대조군 보다 유의하게 많았다 ($p<0.01$).

전체 대상군에서 모두 5가지 대립유전자 (alleles)가 관찰되었다 (Table 2). 본 연구에서 homozygous한 유전자형 (genotypes)들을 선택하여 sequencing을 시행한 결과, 6 repeat (6R)의 다형성을 보이는 대립유전자의 PCR 산물 크기는 221 bp였다. 전체 대상군에서 관찰된 4R, 5R, 6R, 8R, 9R 대립유전자의 빈도는 각각 22.5%, 0.3%, 65.0%, 11.7%, 0.6%였다 (Table 3).

기존 일부 연구에서 다낭성 난소증후군 또는 남성호르몬 과다증상과 관련이 있는 것으로 보고된 4R 대립유전자 유무에 따라 4 repeat 대립유전자를 포함하는 유전자형을 4R (+) 유전자형으로 4 repeat 대립유전자가 없는 경우 4R (-) 유전자형으로 분류하였다. 다낭성 난소증후군 환자군 97명 중 64명 (66.0%)이 4R (-) 유전자형이었고, 대조군 70명 중 35명 (50.0%)이 4R (-) 유전자형으로서, 다낭성 난소증후군 환자군에서 4R (-) 유전자형의 빈도가 대조군보다 유의하게 높았다 ($p=0.038$, OR=1.939, 95% CI 1.034~3.639) (Table 4).

Table 2. CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism genotypes in patients with PCOS and controls

Genotype	PCOS (n=97) (%)	Control (n=70) (%)	*OR* (95% confidence interval)
4/4	4 (4.1%)	3 (4.3%)	0.961 (0.208~4.434)
4/6	24 (24.7%)	25 (35.7%)	0.592 (0.302~1.159)
4/8	5 (5.2%)	7 (10.0%)	0.489 (0.149~1.610)
4/9	0 (0%)	0 (0%)	-
5/6	1 (1.0%)	0 (0%)	2.192 (0.226~21.290)
6/6	46 (47.4%)	27 (38.6%)	1.436 (0.769~2.638)
6/8	13 (13.4%)	6 (8.6%)	1.651 (0.595~4.580)
6/9	2 (2.1%)	0 (0%)	3.615 (0.418~31.285)
8/8	2 (2.1%)	2 (2.9%)	0.716 (0.098~5.208)
8/9	0 (0%)	0 (0%)	-

OR: Odds ratio

Table 3. Allelic frequencies of CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism of in patients with PCOS and controls

Repeat number	Total (n=334) (%)	PCOS (n=194) (%)	Control (n=140) (%)	*OR* (95% confidence interval)
4	75 (22.5%)	37 (19.1%)	38 (27.1%)	0.633 (0.377~1.061)
5	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0 (0%)	2.178 (0.225~21.05)*
6	217 (65.0%)	132 (68.0%)	85 (60.7%)	1.378 (0.875~2.169)
8	39 (11.7%)	22 (11.3%)	17 (12.1%)	0.925 (0.472~1.816)
9	2 (0.6%)	2 (1.0%)	0 (0%)	3.649 (0.424~31.41)*

*Haldane's modification method

Table 4. Genotype distribution of CYP11α $(tttta)_n$ microsatellite polymorphism by the presence or absence of allele (s) with 4 repeats in patients with PCOS and controls

Study group	Genotype		*OR* (95% confidence interval)	p value*
	4R (-)	4R (+)		
PCOS (n=97)	64 (66.0%)	33 (34.0%)	1.939 (1.034~3.639)	0.038
Hyperandrogenic PCOS (n=51)	33 (64.7%)	18 (35.3%)	1.833 (0.874~3.847)	0.107
Control (n=70)	35 (50.0%)	35 (50.0%)		

*Compared to control

그러나 다낭성 난소증후군 환자군내에서 4R (-) 유전자형과 4R (+) 유전자형 사이에 나이, BMI, waist-to-hip ratio와 혈중 testosterone 및 free testosterone치는 유의한 차이가 없었다. 그리고 대조군내에서도 4R (-) 유전자형과 4R (+) 유전자형 사이에 나이, BMI, waist-to-hip ratio의 통계적인 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

다낭성 난소증후군 환자의 진단 기준에 해당하는 3가지 표현형 중 다모증 (modified Ferriman-Gallway score >8) 이나 고안드로겐 혈증 (total testosterone >0.8 ng/ml 또는 free testosterone >2.0 pg/ml)을 보이는 다낭성 난소증후군 환자 51명만을 대상으

Table 5. Anthropometric characteristics and serum testosterone levels of patients with PCOS and controls according to their genotypes

Study group	Genotype	Age (years)	BMI (kg/m^2)	Waist-to-hip ratio	Total testosterone (ng/ml)	Free testosterone (pg/ml)
PCOS	4R (-) (n=64)	26.3±5.6	22.1±5.8	0.77±0.07	0.35±0.16	1.70±1.13
	4R (+) (n=33)	25.2±4.9	23.0±4.3	0.77±0.07	0.42±0.20	1.81±1.14
Hyperandrogenic PCOS	4R (-) (n=33)	25.1±5.7	23.0±5.3	0.78±0.07	0.37±0.18*	2.21±1.20
	4R (+) (n=18)	24.7±4.6	23.2±4.2	0.77±0.06	0.49±0.21*	2.22±1.30
Control	4R (-) (n=35)	32.5±5.1	21.3±3.3	0.79±0.10	-	-
	4R (+) (n=35)	32.7±4.6	21.8±2.9	0.76±0.05	-	-

All values are means ± SD. *p=0.037

로 분석할 때, 4R (-) 유전자형의 빈도는 64.7% (33/51)로 대조군의 50.0%보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 (p=0.107) (Table 4). 그리고 이들 환자군내에서 4R (-) 유전자형과 4R (+) 유전자형 사이에 나이, BMI, waist-to-hip ratio 및 혈중 free testosterone치의 유의한 차이는 없었으나, 4R (+) 유전자형의 경우 혈중 testosterone 치가 0.49±0.21 (mean±S.D.) ng/ml로 4R (-) 유전자형의 0.37±0.18 ng/ml에 비하여 유의하게 높았다 (p=0.037) (Table 5).

고 찰

본 연구는 CYP11α 유전자의 5' regulatory region (-528 bp)에 존재하는 $(tttta)_n$ 다형성과 다낭성 난소증후군 및 남성호르몬 과다와의 연관성을 규명하기 위해 시행되었다. CYP11α 유전자의 promoter 부위에는 CYP11α 유전자의 전사를 증가시키거나 감소시키는 다양한 camp-regulated elements들이 존재하는 것으로 밝혀졌다.[5] 이 중 CYP11α 유전자의 전사 시작 부위에서 528 bp 상방에 위치한 $(tttta)_n$ microsatellite 다형성이 다낭성 난소증후군 및 고안드로겐 혈증과 연관이 있다고 보고되어, 다낭성 난소증후군의 주요 감수성 유전자 부위 (susceptibility locus)로 제시되었다.[1~3] 이것은 다낭성 난소증후군의 또 다른 유력한 후보 유전자 중 하나인 insulin gene VNTR과 마찬가지로 유전자 발현을 조절하는 일종의 기능적 다형성 (functional polymorphism)으로 생각할 수 있다.[6]

1997년 Gharani 등이 유럽인을 대상으로 69명의 다낭성 난소증후군 환자, 초음파상 다낭성 난소를 보이나 무증상인 28명, 대조군 42명을 대상으로 남성호르몬 합성과 대사의 2가지 핵심적인 호르몬인 cholesterol side chain cleavage enzyme (cytochrome P450scc)과 aromatase (cytochrome P450arom)를 coding하는 유전자와 다낭성 난소증후군과의 연관성을 조사하였다.[2] 그 결과 aromatase 유전자는 연관성이 없었고, cytochrome P450scc을 coding하는 CYP11α 유전자의 $(tttta)_n$ 다형성이 다낭성 난소증후군과 연관성이 있다고 발표하였다. 그리고 다낭성 난소증후군 환자군과 대조군 모두에서 혈중 testosterone 농도와 CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성이 연관이 있다고 하였다. 또 다모증 유무에 따라 다낭성 난소증후군 환자를 다시 나누었을 때 4 repeat (-) 유전자형과 다모증 사이에 유의한 상관관계가 있었고 무배란 상태에 따라 다낭성 난소환자군을 나누어 분석 시에는 유전자형과 상관관계가 없었다고 하여 CYP11α 유전자의 $(tttta)_n$ 다형성이 다낭성 난소증후군 환자에서 남성호르몬 과다의 주요 원인으로 작용할 것이라고 하였다. 이후 1997년 Franks 등, 2000년 Kandarakis 등도 4 repeat (-) 유전자형이 다낭성 난소증후군 및 고안드로겐 혈증과 연관이 있다고 보고하였다.[1,3]

그러나 이후 2001년 Millan 등은 다모증 환자에서 CYP11α 유전자의 $(tttta)_n$ 다형성과 다모증, 고안드로겐 혈증과의 연관성을 연구한 결과 서로 연관이 없다고 발표하였고,[7] 2004년 Gaasenbeek 등이 영국인 다낭성 난소증후군 환자 230명, 대조군 331명,

핀란드의 다낭성 난소증후군환자 527명, 대조군 1062명을 대상으로 대규모 분석을 시행한 결과 환자군과 대조군 사이에 의미 있는 유전자형 분포 차이를 발견하지 못하였고 혈중 testosterone 농도와도 연관이 없었다고 보고하였다.[8] 국내에서는 2002년 Baek 등이 다낭성 난소증후군 환자 30명과 대조군 26명을 대상으로 연구한 결과 대조군에서는 4 repeat (-) 유전자형이 14명 (53.8%)이었으나 다낭성 난소증후군 환자군에서는 4 repeat (-) 유전자형이 7명 (23.3%)로 나와 다낭성 난소증후군의 경우 4 repeat (-) 유전자형의 빈도가 의미 있게 낮음을 보고하였다 (p=0.019).[9]

전술한대로 지금까지 연구에서 연구자마다 서로 결과가 달라 연관성에 대하여 명확한 결론을 내리기는 어려우나 모든 연구에서 공통적인 내용은 가장 흔한 빈도로 나타난 대립유전자는 4 repeat였다는 점이다. 지금까지 서양인을 대상으로 행해진 5개의 연구에서 4 repeat 대립유전자의 빈도는 대조군의 경우 52%~59%로 보고되었다. 본 연구 결과 한국인에서는 대조군에서 4 repeat 대립유전자의 빈도가 27.1% (38/140), 6 repeat 대립유전자의 빈도가 60.7% (85/140)로 6 repeat 대립유전자가 가장 흔한 대립유전자로서, 지금까지 서양인을 대상으로 한 연구에서 보고된 빈도와는 전혀 다른 양상을 보였다. 이전 한국인을 대상으로 한 Baek 등 (2002)의 연구에서도 대조군에서 6 repeat 대립유전자가 42.3% (22/52)로 가장 흔한 빈도를 보였고,[9] 최근 Zheng 등 (2004)이 상하이에 사는 중국인을 대상으로 CYP11α 유전자의 $(tttta)_n$ 다형성과 유방암 발생위험도와의 연관성을 조사한 연구에서도 대조군에서 6 repeat가 가장 흔한 빈도 (65.9%)로 나타난 대립유전자라고 보고하여,[10] 동양인은 서양인과 CYP11α 유전자의 $(tttta)_n$ 다형성 양상이 다름을 시사한다.

본 연구에서 4 repeat 대립유전자 포함 여부로 유전자형을 나누어 환자군과 대조군을 분석하였을 때 다낭성 난소증후군 환자군은 대조군에 비해 4 repeat (-) 유전자형의 빈도가 유의하게 높았다 (p=0.038). 이는 CYP11α 유전자의 $(tttta)_n$ 다형성이 한국인에서 다낭성 난소증후군 발생과 연관되어 있음을 제시한다. 그러나 환자군내에서 4 repeat 대립유전자 유무 유전자형과 혈중 testosterone 및 free tetosterone농도는 연관성이 없었다. 다낭성 난소증후군 환자의 진단기준 자체가 배란장애, 임상적 혹은 생화학적 남성호르몬 과다 증상, 초음파상 다낭성 난소의 3가지 중 2가지이므로 해당하는 진단기준 조합별로 환자군 내에서도 다양한 임상양상을 가진 군이 혼재한다. 따라서 다낭성 난소증후군 환자군을 진단기준에 해당하는 항목별로 세분화할 때, 다낭성 난소증후군 환자군 중 임상적 다모증이나 고안드로겐 혈증을 보이는 환자군도 4 repeat (-) 유전자형의 빈도가 대조군보다 높았으나 통계적 유의성은 없었으며 (p=0.107), 이는 해당 다낭성 난소증후군 환자 수가 적음에 기인하는 것으로 사료된다.

한편 임상적 다모증이나 고안드로겐 혈증을 보이는 다낭성 난소증후군 환자군에서 4 repeat (+) 유전자형의 경우 혈중 testosterone치가 0.49±0.21 (mean ±S.D.) ng/ml로 4 repeat (-) 유전자형의 0.37±0.18 ng/ml에 비하여 유의하게 높았다 (p=0.037). 이는 4 repeat (-) 유전자형에서 4 repeat (+) 유전자형보다 혈중 testosterone이 높았다는 기존의 보고와는 상반된 결과이다.[1~3] 단 2001년 Millan 등은 92명의 다모증 환자와 33명의 대조군을 대상으로 한 연구에서 연구집단 전체, 다낭성 난소증후군 환자군, 다모증 환자군 모두에서 통계적으로 유의하지는 않지만 4 repeat (+) 유전자형에서 혈중 testosterone치가 높은 경향을 보인다고 보고하여 본 결과와 유사한 소견을 보였다.[7]

본 연구에서 다낭성 난소증후군 환자군과 대조군의 나이는 각각 26.0±5.4세, 32.6±4.8세로 대조군에서 유의하게 높았다 (p<0.001). 이는 환자군과 대조군의 병원 방문 당시 상태에 따른 차이로 볼 수 있는데 다낭성 난소증후군 환자군의 경우 주로 불규칙한 월경을 주소로 방문한 미혼여성이 대다수를 차지했고, 정상 대조군의 경우 병원 내원 동기가 남성요인, 자궁기형요인, 난관 폐색, 원인불명의 불임 등 불임증을 주소로 내원한 기혼자들이 대부분인 것에 기인한다. 그리고 이러한 양군 사이의 나이 차이가 본 연구 결과에 영향을 주지는 않았다고 사료된다.

본 연구 결과를 요약하면 한국인에서 CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성의 대립유전자로는 6 repeat가 가장 흔한 빈도를 보여 서양인에서 4 repeat가 가장

흔한 것과는 다른 양상을 보였으며, 다낭성 난소증후군 환자군은 대조군보다 4 repeat (-) 유전자형의 빈도가 유의하게 높았다. 따라서 본 연구 결과, 한국인에서 CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성은 다낭성 난소증후군과 연관되어 있음을 확인하였으며, CYP11α 유전자 $(tttta)_n$ 다형성은 안드로겐 합성에 관여하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1997; 12: 2641-8.
2. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11α with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet 1997; 6(3): 397-402.
3. Kandarakis ED, Bartzis MI, Bergiele AT, et al. Microsatellite polymorphism $(tttta)_n$ at 528 base pairs of gene CYP11α influences hyperandrogenemia in parients with polycystic ovary symdrome. Fertil Steril 2000; 73: 735-41.
4. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. Human Reprod Update 2003; 9: 505-14.
5. Moore CCD, Brentano ST, Miller WL. Human P450-scc gene transcription is induced by cyclic AMP and repressed by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and A23817 through independent cis elements. Mol Cell Biol 1990; 10: 6013-23.
6. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. Lancet 1997; 349: 986-90.
7. Millan JL, Sancho J, Calvo RM, et al. Role of the pentanucleotide $(tttta)_n$ polymorphism in the promoter of the CYP11α gene in the pathogenesis of hirsutism. Fertil Steril 2001; 75: 797-802.
8. Gaasenbeek M, Brenda LP, Ulla S, et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11a promotor variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testoeterone. J Clin Endocrionol Metab 2004; 89: 2408-13.
9. Lim SK, Kim MS, Lee SH, Baek KH. Polymorphism of CYP17 and CYP11α for polycystic ovary syndrome in a Korean population. Korean J Genetics 2002; 24: 343-8.
10. Zheng W, Yu-Tang G, Xiao-Ou S, Wanqing W, Qiuyin C, Qi D, Jeffrey SM. Population-based case-control study of CYP11A gene polymorphism and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(5): 709-14.