

Expression of Androgen Receptors in the Testis

서울 의대 비뇨기과학교실
백재승

남성불임의 가장 중요한 원인은 근원적인 정자형성 기능의 부전이다. 남성불임의 40% 이상이 비정상적 정자형성 과정에 기인하는 것으로 알려져 있다. 정자생성 기능부전의 원인으로는 감염, 정계정맥류, 정류고환, 뇌하수체 기능부전, 전신질환, 정로폐쇄후 정자형성 기능 변화 등을 들 수 있으나, 아직도 그 원인이 불분명한 idiopathic spermatogenesis dysfunction이 대부분인 실정이다. 따라서 앞으로 정자 형성기능의 저하를 유발하는 유전적변이등의 유전적요인은 물론, 기타 생리, 생화학적 요인들에 대한 연구가 심도있게 이루어져야 할 것이다.

정자형성 과정에 영향을 미치는 주요 요인 중의 하나가 androgen이라는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 간단히 말해 동물의 정자세포는 androgen에 의해 분화, 형태형성 및 성숙을 진행하고 궁극적으로 완전한 기능을 갖는 단위로 발달케 된다. 일반적으로 testosterone(T)은 activity gradient에 따른 피동적 확산을 통해 target cell에 들어간다. 세포내에서 T은 specific high affinity receptor protein과 직접 결합하거나, androgen receptor(AR)에 결합하기에 앞서 5 α -reductase에 의해 dihydrotestosterone(DHT)으로 전환된다. 이렇게 형성된 hormone-receptor complex는 chromatin에 있는 acceptor site에 high affinity로 결합할 수 있도록 transformation과정을 거친다. 그 결과 specific mRNA의 전사가 증가되어 새로운 단백질이 생성된다. 따라서 세포내 androgen의 대사를 조절하여 T 및 DHT의 생리적 수준을 유지시켜 androgen-반응 기구의 정상기능 수행을 지지하는 역할을 하는 5 α -reductase의 defect와 androgen의 생리적 신호를 유전기구에 전하는 매개 역할을 하는 androgen receptor (AR)의 결핍 등은 다양한 남성화 장애를 야기할 수 있다. 이중 5 α -reductase의 defect는 주 효과가 external genitalia에 나타나므로 남성불임이 주소가 되는 경우가 거의 없으나, AR의 결핍은 그 정도가 미약할 경우 외형적으로는 정상적 남성이나 정자형성장애만을 초래해 남성불임이 될 수 있을 것으로 추정된다.

본란에서는 먼저 정자형성과정에 있어서의 androgen의 역할을 알아보고, AR의 expression과 남성불임에 관한 연구내용을 소개하며, 마지막으로 AR을 포함하여 T의 정자생산 supporting mechanism을 종합적으로 기술하기로 한다.

Spermatogesis의 hormonal regulation에 관한 여러 연구는 그 결과를 해석함에 있어 실험동

물의 모델에 대한 면밀한 검토가 있어야 한다. 이는 우리가 이같은 실험동물의 모델을 이용한 연구결과를 사람에게 적용함에 있어 더욱 유의해야 할 사항이다. 그것은 첫째, hypophysectomy가 가장 흔한 모델이라는 사실이다. 이는 gonadotropins 만이 아닌 모든 pituitary hormone이 제거된 실험모델이다. 둘째, FSH 공급의 제한으로 FSH가 8-10주가 아닌 2-4 주 정도만 투여되었다는 사실이다. 셋째, 거의 대부분의 연구가 laboratory rat을 이용한 실험결과라는 사실이다.

1) 고환내 T치

Testicular interstitial fluid(IF), testicular venous blood(TV), spermatic venous blood(SV), peripheral venous blood(PV) 내의 T치 중 정세관을 둘러싼 interstitial fluid 내 T치에 가장 접근된 것은 TV내 T치이다. IF내 T치에는 Leydig cell에 잔존하는 T이 포함되어 있고, SV내 T치는 testicular artery와 spermatic vein간의 arteriovenous fistula, shunt등에 의한 회석효과가 있으며, PV내 T치는 TV내 T치와 일정한 연관성이 없다.

2) Rat 정자형성과정에 있어서의 androgen의 역할

연구 결과들은 T이 spermatogenic cycle의 stage VII에만 단지 관여함을 강력히 시사하고 있다. 질적인 측면에서의 full spermatogenesis는 현저히 낮은 T치로도 가능하다. 그러나 양적인 측면에서까지의 정상적 spermatogenesis에는 매우 높은 고환내 T치가 요구된다.

현저히 낮은 T치로 질적인 측면에서의 full spermatogenesis가 가능하다는 것이 이같은 상황에서 발달된 정자가 정상이라는 것을 반드시 의미하지 않는다. 이에 대한 충분한 연구가 없었으나, rat와 ram에서의 연구에 의하면 기능검사들에서는 애매한 결과였으나, 이같은 상황에서 생산된 많은 정자들이 형태학적으로 핵 등에 결함을 보였다고 하였다. 사람에서의 보고 역시 애매하다. 피임 목적으로 testosterone enanthate 주사로 심한 감정자증을 보인 사람의 정자가 햄스터 난자에 비정상 침투를 보였다는 보고가 있는 반면 정상 임신이 보고된 경우도 있다.

3) 사람 및 다른 포유동물의 정자형성과정에 있어서의 androgen의 역할

비록 사람에서의 정보는 제한적이고 간접적이거나 기본적으로는 rat에서와 같을 것으로 판단된다. 사람 고환의 homogenates내 T치가 500ng/g 이상 이며 TV내 T치가 500-1200 ng/ml 임을 볼때 사람에서는 rat (TV내 T치, 25-100 ng/ml) 보나 훨씬 높은 고환내 T치가 요구됨을 알 수 있다. 사람에서 외부 T 투여로 PV내 T치를 정상의 1-3 배 수준으로 유지시키면 6-20주에 걸쳐 spermatogenesis가 점차적으로 억제 된다. 사람에서 외부 T투여로 PV내 T치를 정상의 2 배 수준인 8-19ng/ml로 만들면 spermatogenesis의 suppression이 초래되는데 이는 TV내 T

치의 4%에 미달하는 수준이다. Rat에서는 외부 T 투여로 PV내 T치를 TV내 T치의 50%를 상회하는 수준으로 끌어올렸을 때 고환용적이 정상에 접근하는 연구결과들이 보고된 바 있으나 사람에서는 윤리적 문제와 안전성 때문에 이같은 시도가 없었다.

4) T과 남성불임증

사람의 고환내 T치가 매우 높다는 사실은 고환내 T 결핍에 의한 남성불임의 가능성을 시사한다. 다시 말해 PV내 T치는 phenotypically normal young men에 부족함이 없으나, 고환내 T치가 최대의 spermatogenesis를 유지하기에 불충분하여 남성불임을 초래하는 경우이다. Androgen insensitivity와 Leydig cell abnormality가 이 경우에 속할 것으로 사료된다. 그러나 androgen insensitivity는 AR gene의 mutation 결과 발생하는 androgen resistance로서 아직까지 이에 대한 분명한 연구결과는 없는 실정이며, Leydig cell abnormality도 간접적 증거에 그치고 있다. 이들 환자들에게는 고용량의 T(TV내 T치 300 ng/ml 이상) 투여가 치료법일 수 있으나 이같은 연구는 현실적으로 불가능하다. 임상에서는 감정자증 및 약정자증 환자에 hCG를 투여하고 있으나 일반적으로 그 성적은 기대에 못미친다.

그런 점에서 향후 hCG의 투여 효과와 AR gene의 mutation 여부를 연결짓는 연구가 기대된다. 연령이 증가하면 T치가 감소하고 고환에서는 meiosis후기에 germ cell degeneration이 증가한다. 이같은 현상이 젊은 불임환자에서도 일어날 수 있는 현상인가 대한 의문은 T과 남성불임증과 관계를 밝히는데 중요한 사안일 것이다.

5) AR의 expression 과 남성불임

Androgen의 생리적 기능은 AR을 매개로 세포발달단계-특이적인 유전자 발현의 촉진 또는 억제에 있다. 정자생산기능과 androgen의 관계에 대한 간접적인 예로, 전통적 androgen insensitivity syndrome (AIS) 환자들과는 달리, 정상적으로 남성화되어 있는 남성(normally virilized male)이 정자형성 기능의 이상을 보인 증례에서 유전자 변이에 의한 AR기능의 이상을 그 원인으로 제시한 연구 보고들이 있었다. Aiman 등(1979)은 두명의 무정자증 환자와 한 명의 감정자증 환자에서 AR binding affinity가 떨어져 있음을 보고하였다. 그들은 계속적인 연구를 통해 22 명의 무정자증 또는 감정자증 환자 중 9명에서 AR binding affinity가 감소되어 있었으며 이들 중 3명에서 혈청 testosterone치가 상승되어 있음을 보고하였다. 그러나 이들의 연구 결과와는 달리 24명의 감정자증 환자 모두에서 AR binding 과 혈청 testosterone치가 정상이었다는 보고도 있다. 다른 steroid receptor gene superfamily에 속하는 유전자들과 유사하게 AR 유전자는 3개의 기능적으로 중요한 3개의 domain으로 나눌

수 있다. 이들은 transactivation domain (exon 4), DNA binding domain (exons 2 - 3), ligand binding domain (exons 4 - 8)이다. AIS의 원인은 androgen의 대사 또는 작용 매개체인 AR의 결함에 있는데, AIS환자들에서 AR의 변이를 확인함으로써 이들 functional domain의 중요성이 확인되었다. AIS의 physical stigma를 가진 수많은 환자들을 연구한 결과 complete AR gene deletion으로부터 point mutation 까지 다양한 변이가 확인되었다. 정상적 male phenotype을 보이거나 어떤 specific male function에 이상이 있는 환자의 경우 transcriptional activation domain에서의 변이가 target gene의 다른 expression을 초래할 수 있다. 따라서 정자형성기능에 국한된 AIS를 검색하려면 정자형성기능 이상 환자의 exon 1에 대한 연구 역시 다른 exon에 대한 연구만큼 중요할 것으로 판단된다. 최근에 보고된 exon 1에 대한 연구결과에서는 남성불임환자에서 변이를 발견할 수 없었다고 하였으나 추가적 연구가 요구된다.

Androgen의 고환에서의 역할 규명을 위한 일환으로 AR의 고환내 분포를 연구한 보고들이 있다. Rat의 경우 AR은 Leydig cells, peritubular cells, 그리고 Sertoli cell등에서 발견되었고, 최근 고환동맥의 근육층에서도 발견된다는 보고가 있다. 생식세포에서 AR을 발견하였다는 연구 보고도 있으나 이에 대해서는 보다 정밀한 검증 방법을 통한 추시가 필요하다. 이상의 연구 보고들에 미루어 정자형성과정은 androgen에 의하여 Sertoli cell 또는 peritubular myoid cell을 경유한 간접적(또는 직접적-생식세포에도 AR이 존재한다는 가정 하에)인 경로를 이용하여 조절되는 것으로 추측이 가능하다. Rat 고환의 AR수준은 성성숙과정 기간 중 급격히 상승하며 고환상체 관액 역시 T의 영향하에 있다는 보고들은 정자형성기능과 androgen의 밀접한 상관관계를 뒷받침 해준다. Low androgenic stimulation 조건 하에서는 고환내 AR의 immunodetectability가 감소한다는 rat를 이용한 연구 보고가 있다. 원인불명 남성불임환자의 혈청 androgen, gonadotropin 치가 대부분 정상임을 감안할 때, 이들 원인불명 남성불임에는 현존하는 진단방법 으로서는 알 수 없는 Sertoli cell에 대한 androgenic stimulation의 어떤장애가 관련되어 있을 것이라는 추측이 가능하다. AR의 expression은 원인불명 남성불임에서 별다른 차이가 없었다는 보고가 있으며 향후 이에 대한 추가적 연구가 요구된다.

6) T의 정자생산 supporting mechanism

T과 DHT은 X chromosome에 single copy gene으로 code된 androgen receptor(AR)을 통해 작용한다. Rat 고환에서는 AR이 Leydig cell, peritubular cell, Sertoli cell에 존재한다고 하며, germ cell에 대해서는 논란이 있다. 그러나 germ cell에 발견되는 것은 AR 이라기 보다 androgen-binding moiety의 한 유형일 가능성이 있다. 따라서 여러 연구 결과를 볼때 T의 정

자생산 보조 기전은 간접적이며 아마도 Sertoli cell, peritubular myoid cell을 통하여 이루어지는 것으로 사료된다.

T은 Sertoli cell을 통해 spermatogenesis의 전과정에 관여하는 것이 아니라 stage VII-VIII에 만 관여한다. 또한 Sertoli cell function의 stage-dependent change는 germ cell에 의해 modulation된다는 사실이 중요하다. Germ cells은 androgen target cells인 Sertoli cell의 T에 대한 반응을 programming하는 역할을 한다.

T은 AR에 의해서만 정자생산을 보조하는 것 같지 않다. 만일 T이 AR에 의해서만 정자생산을 보조한다면 그렇게 높은 고환내 T이 필요 없을 것이다. 알려진 kinetics에 의하면 모든 AR은 1 ng/ml 이하의 T으로 모두 점유될 것이기 때문이다. Steroid-dependent gene transcription에는 다양한 cofactor들이 필요하나 이는 T action의 stage specificity는 설명할 수 있을뿐, 높은 고환내 T을 설명할 수 없다. 대부분의 androgen responsive tissue에서 T는 5 α -reductase에 의해 DHT으로 전환된다. T과 DTH는 비슷한 affinity를 가지고 AR과 결합하나, AR을 포화시키는 0.6ng/ml 이하 정도의 T 농도에서는 DTH이 보다 안정된 complex를 형성하므로 보다 potent하다. 반면 T의 농도가 10배(6-7 ng/ml)로 올라가면 DTH만큼 potent해진다. 그러나 spermatic vein내의 DHT의 농도가 말초혈액내 보다 훨씬 높을 뿐만 아니라 androgen-steroid receptor complex를 안정시키는 T의 농도 6-7 ng/ml가 spermatogeneasis에 요구되는 고환내 T의 농도에 크게 못 미치므로 이것으로 높은 고환내 T치를 설명할 수 없다. 여러 가지 증거로 보아 고환내에 유별난 형태의 androgen metabolism이 있는 것 같지 않다. 따라서 마지막 가능성은 T이 AR에 의해서만이 아니라, 높은 T치를 요구하는 membrane effects나 androgen binding protein을 통해 정자 생산을 보조하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Aiman J, Griffin IE. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:725-732.
- Bouchard P, Wright F, Portors MC, Couzinet B, Shaison G, Mowszowicz I. Androgen insensitivity in oligospermic men: a reprisal. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1242-6
- Bremner WJ, Millar Mr, Sharpc RM, Saunders PTK. Immunohistochemical localization of androgen receptors in the rat testis: evidence for stage-dependant, expression and regulation by androgens. *Endocrinology* 1994;35:1227-1234.

- Kimura N, Mizokami A, Oonuma T, Sasano H, Nagura H. Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues. *J Histochem Cytochem* 1993;41:671-678.
- Puscheck EE, Behzadian MV, McDonough PG. The first analysis of exon 1 (the transactivation domain) of the androgen receptor gene in infertile men with oligospermia or azoospermia. *Fertil Steril* 1994 ; 62(5): 1035-1038
- Ruizeveld de Winter JA, Trapman J, Vermey M, Mulder E, Zegers ND, van der Kwast TH. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem* 1991;39:927-936.
- Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. *Endocrinology* 1990;127:3180-3186.