

## Candidate Genes of Premature Ovarian Failure

건국대학교병원 산부인과학교실

손 인 숙

### I. Introduction

조기난소부전 (premature ovarian failure, POF)은 40세 이전에 4개월 이상 생리가 없으면서 1개월 간격으로 측정된 혈중 난포자극 호르몬 (follicular stimulating hormone, FSH)이 계속 40 mIU/ml 이상으로 증가된 경우로 불임, 골다공증 및 관상동맥질환의 문제를 가져올 수 있다 (de Moraes-Ruehsen과 Jones, 1967; Anasti, 1998). POF의 빈도는 40세 이전을 기준으로 할 때 100명당 1명이고, 30세를 기준으로 할 때 1000명당 1명으로 보고되었다 (Coulam 등, 1986). POF는 조기폐경 (premature menopause), 생식선 이상발생 (gonadal dysgenesis) 및 저항성 난소 증후군 (resistant ovary syndrome) 등으로 혼용되어왔다. 생식선 이상발생은 생식선 발생이상으로 흔적생식선 (streak gonad)에 생식세포나 난포는 전혀 없으며, 저항성 난소 증후군은 생검상 정상난포는 있으나 호르몬 수용체 유전자의 결함으로 성선자극 호르몬에 저항성을 보이는 것으로 생식선 이상발생 및 저항성 난소 증후군은 모두 POF에 속한다 (Conway, 1997). 조기난소부전의 치료는 에스트로젠 (estrogen)과 프로제스테론 (progesterone)으로 이루어진 호르몬 대체요법이며, 호르몬 대체요법 동안에 난소기능이 돌아오기도 한다 (Anasti, 1998). 그러나 임신을 원하는 경우에는 공여 난자에 의한 임신을 시도하는 것이 원칙이다.

POF의 원인은 아직 확실치 않으나, 유전인자와 환경인자가 모두 관여하는 것으로 알려져 있다. POF에서 가장 잘 알려진 원인으로는 터너 증후군이고, 염색체 이상, 자가면역질환, 대사성 이상, 항암제, 방사선 치료, 감염 및 유전자 돌연변이 등이 원인으로 알려져 있다 (Conway, 1997). POF와 동반되는 자가면역질환으로는 갑상선기능 저하증이 가장 흔하며, Addison씨 병, 자가면역 다분비선 증후군 (autoimmune polyglandular syndrome) 및 자가면역 다내분비병증 (autoimmune polyendocrinopathy)이 있다. POF의 4~31%가 가족력을 가지며 (Coulam 등, 1986; Vegetti 등, 1998), 이는 POF의 유전적 원인을 암시한다고 보고하였다 (Conway, 1997). POF의 약 60%에서 그 원인을 밝힐 수 없었고, 이들 중 대부분이 유전적 원인에 의한 것으로 보고되었다 (Conway, 1997; Murray 등, 1998).

POF의 원인을 찾기 위한 검사 방법으로는 FSH, LH, E2, prolactin, TSH, free T4, testosterone, free testosterone, DHEA-S, 17-hydroxytestosterone, calcium, phosphorus, fasting glucose, cortisol, PT, PTT, antithyroglobulin Ab, antimicrobial Ab, rheumatoid factor, anticardiolipin Ab, antinuclear Ab, complete blood count, sedimentation rate, total protein, albumin; globulin ratio 및 결실 (deletion), 전좌 (translocation), mosaicism을 진단하기 위한 high resolution band karyotyping이 필요하다.

POF의 기전은 난포의 고갈 (follicle depletion)이나 난포의 기능부전 (follicle dysfunction)으로 초래될 수 있다. 난포의 고갈은 난포의 생성이 부족한 경우와 난포 퇴화 (follicle atresia)가 빠르게 진행된 경우에 일어날 수 있다. 난포의 기능부전은 출생시 정상난포를 가지나 FSH의 분비이상과 FSH에 대한

난소의 반응이 결여되어 일어날 수 있다 (Simpson과 Rajkovic, 1999).

POF는 연관분석을 통하여 X 염색체 이상, 상염색체 열성 및 우성유전 등의 여러 다른 유전적 기전에 의한다고 알려져 있다. 특히 mouse에서 70개 이상의 유전자가 성숙난소에 비해서 태아기 난소에 특이하게 표현되는 것으로 보아 난소발달에 많은 수의 유전자가 관여할 것이라고 보고되었다 (Schlessinger 등, 2002). POF의 유전자 연구는 한 명 이상의 POF 환자가 있는 가족과 특이한 염색체 전좌가 동반된 환자에서 이루어졌다. 인체모델 (human model)과 동물모델 (animal model)에서 후보 유전자 (candidate gene)가 제기되면 이 유전자의 동정 (identification), 기능분석 (functional analysis), 난소에서 특이적으로 표현되는지에 대한 연구 (expression study) 및 조기난소부전을 가진 이환예에서 특이적인 유전자의 변이를 증명하여야 원인 유전자로 단정할 수 있다. 최근까지 X 염색체 및 상염색체에 위치하는 여러 후보 유전자가 제기되었다 (Conway, 1997; Simpson과 Rajkovic, 1999; Davison 등, 1999). 본 장에서는 POF 원인 유전자의 동정과 클로닝 방법에 대해 알아보고, 최근까지 제기된 후보 유전자 중 유전자의 기능분석 및 POF 환자의 변이분석에서 POF 원인 유전자로 밝혀진 몇몇 유전자들에 대해 알아보고자 한다.

## II. Identification of Candidate Genes of POF

POF는 원인이 되는 단백질의 이상이나 결핍이 밝혀지지 않았기 때문에 원인이 되는 단백질의 분석으로부터 유전자 이상을 동정할 수 없다. 따라서 positional cloning에 의한 방법으로 원인 유전자를 동정할 수 있다. POF 환자에서 염색체 분석으로 염색체 전좌나 부분 결손 등이 특이적으로 발견되면 전좌 절단점이나 부분 결손내에 원인 유전자가 위치할 가능성이 높다. 또한 POF를 가진 가족에서 다형성 DNA 지표를 이용하여 연쇄분석으로 원인 유전자와 강하게 연쇄되는 지표를 찾아내어 유전자 좌위를 결정한다. 이 부위에 대한 데이터베이스를 통하여 원인 유전자를 동정한 후, 분리한 유전자의 구조를 결정한다. POF를 동반하는 인체의 질환이나 동물모델을 통하여서도 후보 유전자가 발굴될 수 있다. 이렇게 분리한 후보 유전자를 이용하여 많은 이환예에서 변이에 의해 유전자 기능이 손상되거나, 변화되는 것을 증명하여야 비로소 원인 유전자라고 단정할 수 있다. 유전자의 구조 결정 후 데이터베이스에서 상동성을 검색하여 유전자 기능을 알 수 있다. 이것이 불분명한 경우에는 transgenic mouse나 knockout mouse에서 유전자 변이와 표현형의 관계를 조사하여 원인 유전자를 증명할 수 있다. 다수의 이환예 중에서 오직 한 예에서만 확인된 이상이라도 원인 유전자의 분리에 중요하기 때문에 모든 POF 환자에서 염색체 검사를 통한 염색체 전좌나 부분 결실의 예는 POF 유전자를 결정하는데 매우 중요하다.

## III. X-linked Candidate Genes of POF

난소분화는 한 개의 X 염색체만 필요하며, 다른 하나의 X 염색체는 난소유지 (ovarian maintenance)를 위해서 필요하다. 터너 증후군에서 생식세포의 이동이나 유사분열 (mitosis)은 정상이지만, 감수분열 (meiosis) 동안의 생식세포가 빠르게 퇴화하는 것으로 보아 X 염색체에 있는 유전자가 난소분화보다는 난소유지에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다 (Simpson과 Rajkovic, 1999). X; autosome 전좌 또는 결실을 가진 POF 환자에 대한 연구에서 난소기능을 유지하기 위하여 가장 중요한 부위로 POF1

(Xq26-qter), POF2 (Xq13.3-Xq21.1)가 알려져 있다 (Conway, 1997). 이 부위에 위치하는 유전자의 결손에 의해 POF가 생기므로 전좌 절단점 (translocation breakpoint)에 위치하는 유전자를 찾는 노력을 계속해 왔다. 전좌 절단점에 대한 positional cloning에 의해 후보 유전자로 DIAPH2 (diaphanous gene) (Bione 등, 1998), XPNPEP2 (Xaa-Pro aminopeptidase) (Prueitt 등, 2000), Dach2 (Prueitt 등, 2002) 유전자가 발굴되었으나 아직 이환예에서의 유전자 변이는 발견되지 않았다. 이것은 전좌 절단점이 난소발달에 중요한 유전자를 절단하여 POF를 일으키는 것은 미미하며, 난포형성과정에서 meiotic pairing의 이상이나 X-inactivation의 이상에 의해 감수분열 후에 난모세포의 퇴화가 증가하여 POF를 일으킨다고 보고하였다 (Schlessinger 등, 2002). 취약 X 증후군 A (fragile X syndrome, FRAXA)의 premeiaion 보인자에서 POF가 관련된다는 여러 보고가 있었다 (Murray 등 1998; Marozzi 등, 2000; Hundscheid 등, 2000). 현재까지 POF가 X 염색체의 이상에 의해서 발생하는 것은 확실하기 때문에 X 염색체상에 존재하는 POF와 관련된 많은 유전자를 찾는 노력이 계속되고 있다.

#### IV. Candidate Genes of POF Related to Folliculogenesis

난포형성과정에 관여하는 많은 유전자의 변이에 의해 POF를 유발할 수 있다. 난포형성과정은 성선자극 호르몬 의존기와 성선자극 호르몬 비의존기로 나눌 수 있다. 성선자극 호르몬 의존기에 관여하는 FSH- $\beta$  (follicular stimulating hormone), FSH receptor, LH (luteinizing hormone) receptor 및 inhibin 유전자의 변이가 POF를 일으킨다고 보고되었다. 또한 성선자극 호르몬 비의존기에는 난소에서 분비되는 성장인자가 난포형성과정에 관여하며, GDF-9 (growth differentiation factor-9) 및 BMP-15 (bone morphogenetic protein-15) 유전자가 POF의 후보 유전자로 제기되었다.

##### 1. FSHR (follicular stimulating hormone receptor)

POF에 관련된 유전자로 난포의 성장과 발달에 중요한 역할을 한다고 알려진 난포자극 호르몬 수용체 유전자의 위치와 그 구조가 밝혀졌다. 20세 전에 원발성 무월경이나 속발성 무월경을 경험한 POF 환자의 연관분석에서 상염색체 열성으로 유전됨이 밝혀졌고, FSHR 유전자가 2p21-16에 위치하는 것으로 밝혀졌다. FSHR는 80 kb로 10개의 exon으로 구성되었으며, exon 1은 signal peptide와 세포외 리간드 결합영역 (extracellular ligand binding domain), exon 2부터 exon 9까지는 세포외 리간드 결합영역, exon 10은 경막영역 (transmembrane domain)과 세포내 영역 (intracellular domain)으로 구성되어 있다. 핀란드내 조기난소부전 환자에서 FSHR 수용체 유전자의 exon 7 부위내 C566T 즉 Ala189Val 점돌연변이가 동형접합의 (homozygous) 변이인 경우에 이런 수용체의 변화에 의한 신호전달이 방해되어 조기난소부전의 원인으로 보고되어 주목을 받았고, 기능분석에서도 FSHR activity가 감소된 것을 확인하였다 (Aittomaki 등, 1995; Aittomaki 등, 1996). 그 후 프랑스와 독일에서 exon 6, exon 7, exon 9, exon 10에서 다른 변이가 발견되었다 (Themmen과 Huhtaniemi, 2000). 따라서 FSHR 유전자의 변이는 난소내 작은 난포들이 존재하는 저항성 난소 증후군의 원인으로 알려져 있다. 국내의 경우 조기난소부전 환자에서 FSHR의 유전자 변이에 관하여 연구하였으나, Aittomaki 등 (1995)이 보고한 FSHR 유전자의 exon 7 부위내 C566T 즉 Ala189Val 점돌연변이는 발견되지 않았고 (김정구 등, 2000), exon 10 부위내 A919G 즉 Thr307Ala이 조기난소부전과 정상인에서 모두 발견되어 한국인 특이적인 다형성이 발견되었다고 보고하였다 (김남근 등, 2000). FSHR에 대한 knockout mouse model에서 antral follicle을 형성하지 못하여

인체의 표현형과 같은 난소부전을 보였다 (Dierich 등, 1998).

## 2. LHR (luteinizing hormone receptor)

염색체 2p21에 위치하며 80 kb이다. 11개의 exon으로 구성되었으며, exon 1은 signal peptide와 세포의 리간드 결합영역, exon 2부터 exon 10까지는 세포의 리간드 결합영역, exon 11은 경막영역과 세포내 영역으로 구성되어 있다. 세포의 영역과 경막영역 모두에서 동형접합변이에 의해 POF가 보고되었다 (Themmen과 Huhtaniemi, 2000). LHR에 대한 knockout mouse model은 알려진 바 없다.

## 3. FSH- $\beta$

FSH는 난포형성과정 후기의 난포발달과 우성난포의 성장에 필수적이다. FSH는 난포액 생성을 증가시키고, 세포증식, estradiol 생성, 과립막세포에서의 LH 수용체 발현을 촉진시킨다 (Erickson과 Shimazaki, 2001). 따라서 FSH나 FSH 수용체의 유전적 변이가 생기면 이로 인해 조기난소부전을 일으킬 수 있으며, FSH와 관련된 유전자가 조기난소부전 후보 유전자가 될 수 있다. FSH- $\beta$  subunit는 염색체 11p13에 위치하며, 3개의 exon이 존재하며, 111개의 아미노산으로 구성되어 있다. 원발성 무월경을 나타내는 3명의 환자에서 exon 3의 변이가 보고되었다 (Themmen과 Huhtaniemi, 2000). FSH- $\beta$  subunit의 동형접합변이에 대한 knockout mouse model에서도 불임을 유발하였고, preantral follicle까지 정상적으로 진행하지만 동난포 (antral follicle)를 형성하지 못하여 인체의 표현형과 같은 결과를 보였다 (Kumar 등, 1997).

## 4. Inhibin

Inhibin은 난소의 과립세포에서 분비되며, 뇌하수체에서 FSH의 분비를 조절하는 호르몬이다. Inhibin은 당단백으로 난포형성과정 동안 난소의 난포발달에 가장 중요한 역할을 하는 FSH의 음성되먹이기 기전의 중요한 역할을 하기 때문에 조기난소부전의 후보 유전자로 제기되었다. Inhibin은 성장과 분화에 중요한 역할을 하는 TGF- $\beta$  superfamily와 관련되며, mature inhibin은 31~32 kDa의 heterodimer이다. 18 kDa의  $\alpha$ -subunit와 두 개의 14 kDa  $\beta$ -subunit 중의 하나가 disulfide bond로 연결되어 있다. Inhibin은 inhibin A ( $\alpha$ - $\beta$ A), inhibin B ( $\alpha$ - $\beta$ B)의 두 가지 형태가 있다.  $\beta$ -subunit의 homodimer는 activin이며, inhibin과 반대의 기능을 한다. Inhibin subunit는 3개의 유전자로 구성되어 있다. Inhibin- $\alpha$  유전자는 염색체 2q33-pter에 위치하고, inhibin- $\beta$ A 유전자는 염색체 2cen-q13에 위치하며, inhibin- $\beta$ B 유전자는 염색체 7p15-p14에 위치한다 (Barton 등, 1989). Inhibin 분비의 결함이 조기난소부전 환자에서 보고된 바 있으며, 조기난소부전이 임박한 경우 난포기와 황체기의 inhibin의 농도가 저하되기 때문에 inhibin 농도는 난소의 난포예비량의 표지로 사용될 수 있다 (Halvorson과 Decherney, 1996). Inhibin 유전자의 기능적 변이가 활동적인 inhibin 농도의 감소를 일으키면, 뇌하수체에서 음성되먹이기 기전이 제거되어 FSH의 농도의 증가가 일어나고 난포가 조기에 고갈되어 조기난소부전을 일으킬 수 있다. Shelling 등 (2000)은 뉴질랜드의 POF 환자에서 inhibin- $\alpha$  유전자의 guanine이 adenine (G769A)으로 치환되어 codon 257 위치에 alanine이 threonine으로 된 이형접합에서 POF와 관련이 있다고 보고하였고 이 변이가 수용체 결합 부위에 이상을 초래하거나, dimer 형성을 방해하여 기능부전이 오는 것으로 해석하였다. 현재까지 Inhibin의 구조와 수용체가 정확히 밝혀지지 않아 기능분석은 시행하지 못하였다. Marozzi 등 (2002)도 이탈리아의 POF 환자에서 같은 변이로 bioactive inhibin이 감소하는 것으로 보고하였다. Inhibin의 기능

적 이상으로 FSH가 비정상적으로 증가하면 많은 수의 난포가 한꺼번에 난포발달과정을 거쳐 쇠퇴하기 때문에 어린 나이에 발생하는 조기난소부전의 원인 유전자로 알려져 있다 (Shelling 등, 2000).

### 5. GDF-9

난소에서 분비되는 성장인자로서 일차 난포기부터 배란기에 이르기까지 난모세포에 주로 발현된다. GDF-9은 난모세포에서 분비되어 바로 옆에 있는 과립막세포의 수용체에 결합하여 초기 난포형성에 관여하는 성장과 분화인자로서 난구 확장과 난모세포의 미세환경을 유지하는데 중요한 역할을 한다고 알려졌다 (Elvin 등, 1999). GDF-9 유전자는 염색체 5q에 위치하며, 1365 bp로 구성되어 있다. 두 개의 exon이 1.5 kb 이상의 intron으로 나뉘어져 있으며, exon 1은 397 bp이고 exon 2는 968 bp로 구성되어 있다. 454개의 아미노산으로 구성되며, exon 1에 27개의 아미노산으로 구성된 signal peptide와 105개의 아미노산으로 구성된 propeptide로 되어 있고, exon 2는 214개의 아미노산으로 구성된 propeptide와 RRTR (Arg-Arg-Tyr-Arg) cleavage site 뒤쪽의 135개의 아미노산으로 구성된 mature peptide로 되어 있다. Mature peptide 중 102개의 carboxy terminal 아미노산이 TGF- $\beta$  like domain이며, 이 부위는 disulfide bond를 이루는 cysteine이 많다. 인간의 GDF-9 유전자는 mouse GDF-9 유전자와 96% 일치한다. GDF-9 knockout mouse는 일차 난포 이상의 난포로 진행되지 않고, 난모막 세포층 형성 이상을 초래하며, 난모세포 meiotic competence의 결함에 의해 불임을 초래한다고 알려졌다 (Dong 등, 1996). 일본의 POF와 PCOD 환자에서 GDF-9의 변이는 없는 것으로 보고하였다 (Takebayashi 등, 2000).

### 6. BMP-15

BMP-15는 주로 난소의 난모세포에 발현되며, 일차 난포기 이후의 난포의 발달에 관여한다. 염색체 Xp11.2-11.4에 위치하며, 1179 bp로 구성되어 있다. 두 개의 exon이 4.6 kb 이상의 intron으로 나뉘어져 있으며, exon 1은 328 bp, exon 2는 851 bp로 되어 있다. 392개의 아미노산으로 구성되며, exon 1에 17개의 아미노산으로 구성된 signal peptide와 92개의 아미노산으로 구성된 propeptide로 되어 있고, exon 2는 158개의 아미노산으로 구성된 propeptide와 RRTR (Arg-Arg-Tyr-Arg) cleavage site 이후의 125개의 아미노산으로 구성된 mature peptide로 되어 있다. Mature peptide 중 102개의 carboxy terminal 아미노산이 TGF- $\beta$  like domain이며, 이 부위는 disulfide bond를 이루는 cysteine이 많다. 인간의 BMP-15 유전자는 인간 GDF-9 유전자와 52% 일치하며, mouse BMP-15 유전자와 76% 일치한다 (Dube 등, 1998). Galloway 등 (2000)이 양에서 mature peptide의 23번째 아미노산이 glutamic acid에서 stop codon으로 바뀌어, 이런 BMP-15 유전자의 동형접합변이를 가진 양에서 BMP-15 단백질의 기능부전으로 난포발달부전에 의한 불임이 되고, 이형접합체 돌연변이에서 과배란이 유도되는 것을 보고하였다. 또 다른 양에서 mature peptide의 31번째 아미노산이 valine에서 aspartic acid로 바뀌는 것을 보고하였다. 이 부위는 여러 종에서 유전부호가 잘 유지된 부위로 TGF- $\beta$  superfamily는 모두 이 부위에 소수성 (hydrophobic)인 valine, isoleucine, leucine를 갖고 있다. 소수성 (hydrophobic)인 valine이 음전하를 띤 aspartic acid로 치환되어 dimer 형성을 방해하여 BMP-15 단백질의 기능부전으로 양에서 난포발달부전이 올 수 있다 (Galloway 등, 2000). 일본의 POF와 PCOD 환자에서 BMP-15의 변이는 아미노산 변화가 없는 silent mutation만 보고하였다 (Takebayashi 등, 2000).

## V. Autosomal Candidate Genes of POF

상염색체 열성 및 우성으로 유전되는 많은 질환에서 POF가 동반될 수 있으며, 이런 질환의 원인 유전자의 변이가 POF의 원인이 될 수 있다. POF가 동반되는 질환으로는 Ataxia telangiectasia, Bloom syndrome, Werner syndrome, Galactosemia, autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED), Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus 증후군 등이 보고되고 있다 (Simpson과 Rajkovic, 1999).

### 1. Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus 증후군 (BPES)

BPES type I은 상염색체 우성으로 특징적인 눈의 이상과 조기난소부전이 나타나며, type II는 특징적인 눈의 이상만 나타난다. 불임은 여성에서만 나타나며, 이환된 남성은 생식능력이 있으며 다음대로 유전된다. BPES에서 POF가 나타나는 기전은 아직 확실치 않으나, 점진적인 난포고갈이 나타난다. BPES 환자의 난소생검에서 원시난포의 수가 다양하게 발견되는데 이것은 BPES 환자에서 나타나는 원발성 무월경에서 생리불순까지 다양한 표현형을 설명할 수 있다. BPES의 염색체 연구를 통해 원인 유전자가 3q23에 있는 것이 밝혀졌고, BPES type I과 type II 모두에서 연관분석을 통하여 3q22-q23에 있는 것을 확인하였다. Positional cloning에 의해 3q23에 있는 BPES locus를 지도화하여 전좌 절단점에 의해서 분열된 세 후보 유전자, BPESC1 (De Baere 등, 2000), C3orf5 및 forkhead transcription factor gene (FOLX2) (Crisponi 등, 2001)가 동정되었으나, BPESC1과 C3orf5 유전자는 BPES 이환예에서 이 유전자의 변이가 발견되지 않아 멀리 떨어진 enhancer의 disruption이나 position 효과가 전좌 환자에서 병을 일으키는 기전으로 보고되었다 (Crisponi 등, 2001; De Baere 등, 2001). FOLX2는 BPES type I과 type II 환자에서 모두 변이가 보고되어 이형접합변이에 의해 상염색체 우성으로 조기난소부전이 나타난다고 보고되었다 (Crisponi 등, 2001).

FOXL2는 다양한 발달과정에 관여한다고 알려진 winged-helix/forkhead transcription factor에 속하며, 크기는 2,745 bp로 한 개의 exon으로 구성되어 있다. 100개의 아미노산으로 된 DNA 결합영역 (DNA-binding domain)을 포함하여 376개의 아미노산으로 구성되어 있다. Forkhead domain의 하류 (downstream)에 alanine rich domain이 있으며, 번역 (translation)을 억제하는 활동을 한다. FOXL2는 인간의 난소와 쥐배아의 눈에서 발현되며, 쥐 난소의 난포세포에만 정확하게 나타나는 것으로 보아 난소유지에 관여하는 것을 의미한다 (Crisponi 등, 2001). BPES type I을 가진 가족에서 forkhead domain이나 상류 (upstream) 및 하류에 FOXL2 유전자의 nonsense mutation으로 번역이 중단되어 비정상적인 단백질이 생성되어 (truncated protein) 특징적인 표현형을 나타낸다. BPES type II에서는 polyalanine tract가 중복되어 forkhead domain의 transactivation 능력이 감소되어 약한 표현형 (hypomorphic phenotype)을 나타낸다 (Crisponi 등, 2001). FOXL2의 변이는 눈의 이상이 없는 조기난소부전을 일으킬 수 있어 POF 환자에서 FOXL2 유전자의 변이를 연구하였으나, 30예의 POF에서는 원인이 되는 변이가 발견되지 않았고 (De Baere 등, 2001), 70예에서도 variation은 있었으나 질병의 원인이 되는 변이는 관찰되지 않았고, FOXL2 mutation은 POF의 원인에 미미한 역할을 할 것이라고 보고하였다 (De Baere 등, 2002).

## 2. Galactosemia

상염색체 열성유전으로 GALT (galactose 1-phosphate uridylyltransferase) 대사의 이상으로 생긴다. Galactosemia 환자의 70~80%에서 POF가 동반된다. Rat의 실험에서 태아기에 galactose나 그 대사물질이 원시생식세포가 gonadal ridge로 이동하는 것을 방해하여 난조세포가 감소하여 POF를 일으키는 것으로 알려졌다.

## 3. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)

상염색체 열성 질환으로 autoimmune regulator (AIRE) 유전자의 변이에 의해 발생한다. AIRE 유전자는 21q22.3에 위치하며 40종류 이상의 유전자의 변이가 보고되었다. 부갑상선과 부신의 파괴가 나타나며, 당뇨와 갑상선 질환 및 난소부전이 동반될 수 있다. POF 환자에서 이 유전자의 변이는 보고된 바 없다.

## VI. Summary

POF는 난소발달을 이해하는 임상적 모델로, POF의 유전적 원인을 밝힘으로서 난소분화 및 난포형성과정에 관련된 유전자를 알 수 있다. POF의 원인은 아직 확실치 않으며 많은 질환과의 연관성이 보고되고 있다. 염색체 검사는 다른 임상 양상이 염색체 이상을 시사하지 않더라도 모든 POF 환자에서 필요하다. 염색체 검사상 Y 염색체가 나타나면 생식아세포종 (goadoblastoma)을 예방하기 위해서 생식선 제거술을 시행해야 한다. 가족력이 있는 경우나 POF가 동반되는 질환에서 난소부전이 발생하기 전에 난자를 냉동시켜 임신을 준비하는 것이 필요하다. POF의 후보 유전자로 X 염색체 및 상염색체상에 존재하는 많은 유전자가 제기되었지만, 현재까지 POF의 유전적 원인에 대한 접근은 아직 연구단계에 머물고 있으며, 주된 유전적 원인은 찾지 못하였다. 앞으로 특이한 염색체 전좌 및 염색체 부분 결손 등의 정보를 단서로 원인 유전자를 동정하고, 가족력이 있는 환자에서 연관분석을 통하여 주된 후보 유전자를 찾는 노력이 계속될 것이다. 또한 POF를 동반하는 인체의 질환이나 동물에 대한 연구를 통하여 후보 유전자를 찾고, 이 유전자에 대한 발현연구와 기능분석 및 이환예에서 변이를 관찰함으로써 POF 유전자를 밝힐 수 있다. 후보 유전자를 찾는 과정에서 희귀한 한 예가 중요한 정보를 제공하는 경우가 많다. 이제 Human Genome Project가 완성되었고, 상동성 분석이나 기능분석을 통하여 많은 POF 후보 유전자가 발굴되리라 기대된다. 앞으로 국내에서도 특이한 염색체 전좌나 부분 결실을 동반한 POF 환자의 연구를 통해서 후보 유전자가 찾고, 이환예에서 후보 유전자에 대한 변이분석으로 POF의 주된 원인 유전자를 밝히는 노력이 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 김남근, 이숙환, 남윤성, 손태중, 박상희, 박한, 고정재, 차광렬. PCR-SSCP 기법에 의한 조기난소부전 환자의 여포자극호르몬 수용체 (FSH receptor) exon 10 (Thr307Ala; A919G)의 분자변이에 관한 연구. 대한산부회지 2000; 43(7): 1144-6.
- 김정구, 이규화, 김석현, 최영민, 문신용, 이진용. 장상 염색체 핵형 및 조기난소부전증을 가진

- 한국여성에서 난포자극호르몬 수용체의 유전자 변이에 관한 연구. 대한산부회지 2000; 43(5): 836-41.
- Aittomaki K, Lucena JLD, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila E, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82: 959-68.
- Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, de la Chapelle A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3722-6.
- Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1-15.
- Barton DE, Yang-Feng TL, Mason AJ, et al. Mapping of genes for inhibin subunits alpha, beta A, and beta B on human and mouse chromosomes and studies of jsd mice. *Genomics* 1989; 5: 91-9.
- Bione S, Sala C, Manzini C, Arrigo G, Zuffardi O, Banfi S, Borsani G, Jonveaux G, et al. A human homologue of the *Drosophila melanogaster* diaphanous gene is disrupted in a patient with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 533-41.
- Conway GS. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 202-6.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6.
- Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001; 27(2): 132-4.
- Davison RM, Davis CJ, Conway GS. The X chromosome and ovarian failure. *Clin Endocr* 1999; 51: 673-9.
- De Baere E, Fukushima Y, Small K, Udar N, Van Camp G, Verhoeven K, Palotie A, De Paepe A, Messiaen L. Identification of BPESC1, a novel gene disrupted by a balanced chromosomal translocation, t(3;4)(q23;p15.2), in a patient with BPES. *Genomics* 2000; 68: 296-304.
- De Baere E, Dixon MJ, Small KW, Jabs EW, Leroy BP, Devriendt K, et al. Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype correlation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1591-600.
- De Baere E, Christin-Maitre S, Durval D, Messiaen L, Fellous M, Veitia R. FOXL2 mutation screening in a large panel of POF patients and XX males. *J Med Genet* 2002; 39: e43.
- de Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1967; 18: 440-61.
- Dierich A, Sairam MR, Monaco L, Fimia GM, Gansmuller A, LeMeur M, Sassone-Corsi P. Impairing follicle-stimulating hormone (FSH) signaling in vivo: targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 13612-7.
- Dong J, Albertini DF, Nishimura K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996; 383: 531-5.
- Dube JL, Wang P, Elvin J, Lyons KM, Celeste AJ, Matzuk MM. The bone morphogenetic protein 15 gene



- is X-linked and expressed on oocytes. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 1809-17.
- Elvin JA, Yan C, Wang P, Nishimori K, Matzuk MM. Molecular characterization of the follicle defects in the growth differentiation factor 9-deficient ovary. *Mol Endocrinol* 1999; 13(6): 1018-34.
- Erickson GF, Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: a role of novel growth factors. *Fert Steril* 2001; 76: 943-9.
- Galloway SM, McNatty KP, Cambridge LM, Laitinen MP, Juengel JL, Jokiranta TS, et al. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nat Genet* 2000; 25(3): 279-83.
- Halvorson LM, Decherney AH. Inhibin, activin, and follistatin in reproductive medicine. *Fert Steril* 1996; 65: 459-69.
- Hundscheid RDL, Sistermans EA, Thomas CMG, Braat DDM, Straatman H, Kiemeny LALM, Oostra BA, Smits PT. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X syndromes. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 413-8.
- Kumar TR, Wang Y, Lu N, Mazuk MM. Follicular stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nature Genet* 1997; 15: 201-4.
- Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, Tibiletti MG, Testa G, Crosignani PG, Ginelli E, Meneveri R, Dalpra L. Association of between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 197-202.
- Marozzi A, Porta C, Vegetti W, Crosignani PG, Tibiletti MG, Dalpra L, Ginelli E. Mutation analysis of inhibin alpha gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure. *Human Reprod* 2002; 17(7): 1741-5.
- Murray A, Webb J, Grimley S, Conway G, Jacobs P. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure. *J Med Genet* 1998; 35: 637-40.
- Prueitt RL, Ross JL, Zinn AR. Physical mapping of nine Xq translocation breakpoints and identification of XPNPEP2 as a premature ovarian failure candidate gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 89: 44-50.
- Prueitt RL, Chen RI, Zinn AR. Most X; autosome translocations associated with premature ovarian failure do not interrupt X-linked genes. *Cytogenet Genome Res* 2002; 97(1-2): 32-8.
- Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, Pilia G, Forabosco A. Genes and translocation involved in POF. *Am J Med Genet* 2002; 111: 328-33.
- Shelling AN, Burton KA, Chand AL, van Ee CC, France JT, Farquhar CM, Milsom SR, Love DR, Gersak K, Aittomaki K, Winship. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2000; 15(12): 2644-9.
- Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999; 89: 186-200.
- Takebayashi K, Takakura K, Wang HQ, Kimura F, Kasahara K, Noda Y. Mutational analysis of the growth differentiation factor-9 and -9B genes in patients with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74(5): 976-9.
- Themmen AP, Huhtaniemi IT. Mutation of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidation the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21(5): 551-83.

Vegetti W, Grazia TM, Testa G, DeLauretis Y, Alagna F, Castoldi E, Taborelli M, Motta T, Bolis PF, Dalpra L, Crosignani PG. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis of 71 cases. Hum Reprod 1998; 13: 1796-800.

---