

O-13(임상) 조기난소부전 환자 미토콘드리아 DNA의 HVR(Hypervariable Region) 1과 2에서 발견한 SNP 분석

김유신¹ · 조현주² · 조성원² · 정혜진² · 안소연²
조정현¹ · 곽인평¹ · 윤태기¹ · 이숙환²

¹포천중문의대 차병원 산부인과, ²보건복지부지정 "불임 및 생식의학 유전체 연구센터"

Background & Objectives: (POF)은 가임 여성의 약 1~2%에 해당되는 매우 흔한 질병이나 그에 대한 병인 및 병리양상에 대해 완전히 밝혀지지 않았다. 이 연구의 목적은 조기난소부전 환자와 관련이 있는 것으로 예상되는 미토콘드리아의 HVR1 /HVR2 (Hypervariable region 1과 2)에서의 단일 염기 다형성 (SNP)을 분석하여 미토콘드리아의 SNP와 조기난소부전간의 연관성을 탐구하는 것이다. 따라서, HVR1과 HVR2 부위의 효과적인 SNP 발견을 통해 조기난소부전의 병리양상을 밝히고자 하였다.

Method: 조기난소부전 환자 99명 (평균 연령 30.5±4.4)과 정상 가임 여성 80명 (평균 연령 29.4±4.8)에게서 말초 혈액의 DNA을 얻었으며 미토콘드리아에서 HVR1/2 부위를 증폭시켰다. PCR purification kit (Qiagen)으로 정제 후, 양방향으로 염기서열분석을 시행하였다. 얻어진 염기서열들을 정렬한 후 mitochondrial databank에서 비교 분석하여 Chi-square test와 Fisher's exact test 환자와 정상간의 p값이 0.05 이하인 통계적인 유의성을 확인하였다.

Results: 각각의 샘플들은 mitochondrial databank에서 보고된 바와 다른 돌연변이들을 포함하고 있었으며, 조기난소부전 환자 및 정상 샘플의 염기서열은 단일 염기 변환이 존재하였다. 두 부위에서 transition은 전체 83.2%이고, 역위는 5.2%인 반면에 삽입과 결실은 상대적으로 적게 나타났다. 또한 mTF1 binding site1에서 발견된 돌연변이 G251GG를 새롭게 동정하였으며, 이미 보고된 바가 있는 HVR1 내에서 확인된 T16325C 돌연변이가 조기난소부전과의 연관성을 확인하였다.

Conclusions: 일반적으로 미토콘드리아는 세포자멸사와 연관된 기능을 하는 것으로 알려져 있으며 조기난소부전의 환자에서 미토콘드리아 DNA copy수가 유의하게 보고된 바 있다 (2004 ASRM, Lee et al). 본 연구에서는 미토콘드리아의 조절 부위로 알려진 HVR 부위가 조기난소 환자와 연관되어 있으며 특정한 미토콘드리아의 SNP 발견이 조기난소부전과 관련한 정보를 제공할 것으로 가정하였다. G251GG 돌연변이는 환자에서 12.12%인 반면 정상인에서 1.41%의 유의성을 확인하였다 (Chi-square test, p=0.0095, Fisher's exact test, p=0.0060). 또한 보고된 바 있는 HVR1 내에서 확인된 T16325C는 조기난소부전 환자에서 상대적으로 높아 (Chi-square test=0.0140, Fisher's exact test=0.0132) 진단 마커로 이용할 가치가 있는 것으로 판단되며, 이러한 미토콘드리아의 SNP가 조기난소부전의 설명되지 않은 기작을 밝히는데 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.