大韓不妊學會誌: 第 31 卷 第 1 號 2004
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 31, No. 1, 2004, 3

한국여성에서 자궁내막증의 발생위험도와 Catechol-O-Methyltransferase 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실[1], 건국대학교 산부인과학교실[2]

이사라[1] · 이소현[1] · 이운정[1] · 허성은[1] · 이지영[2] · 문혜성[1] · 정혜원[1]

Association of the COMT Gene Polymorphism with the Risk of Endometriosis in Korean Women

Sa Ra Lee, So Hyun Lee[1], Woon Jeong Lee[1], Sung Eun Hur[1], Ji-Young Lee[2], Hye Sung Moon[1], Hye Won Chung[1]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha woman's University, [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Konkuk University Hospital. Seoul, Korea

Objective: To investigate whether polymorphism of gene encoding COMT is associated with the risk of endometriosis in Korean women.

Methods: We investigated 136 patients with histopathologically confirmed endometriosis rAFS stage III/IV and 251 control group women who were surgically proven to have no endometriosis. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) of PCR products were done to determine each participant's COMT genotype.

Results: The distribution according to NIaIII genetic polymorphisms of COMT were as follows. COMT ^{HH},COMT ^{HL}, and COMT ^{LL} genotypes were 56.6% (77 women), 34.6% (47 women) and 8.8% (12 women) in the study group and 50.6% (127 women), 39.4% (99 women) and 10.0% (25 women) in the control group. There was no significant difference between the study group and the control group.

Conclusion: The results suggest that COMT genetic polymorphism may not be associated with the development of endometriosis in Korean women.

Key Words: Endometriosis, Genetic polymorphism, COMT, *NIaIII*

자궁내막증은 자궁강 밖에 자궁내막의 선과 간질이 존재하는 질환으로, 가임기 여성의 7~10%의 유병율을 보이지만 아직 정확한 원인과 병태생리는 명확하게 밝혀지진 않았으며 환경적 요인, 면역학적 요인, 호르몬 요인과 유전적 요인이 함께 작용하는 것으로 알려져 있다.[1] 자궁내막증은 1940년대 이후 여러 역학 연구에서 직계가족의 경우 그 발생위험이 7배 증가하는 것으로 보고되어[2] 개인의 유전적 감수성과 관련이 있다는 것이 알려졌으며, 쌍생아 연구에서 일란성 쌍생아의 경우 75%에

연 락 저 자: 이사라
주관책임자: 정혜원, 우) 158-710 서울특별시 양천구 목6동 911-1,
Tel: (02) 2650-5568, Fax: (02) 2647-9860, e-mail: hyewon@mm.ewha.ac.kr
*이 연구는 2003학년도 이화여자대학교 교내연구과제 지원에 의한 연구임.

서 자궁내막증 발생의 일치성을 보인다고 보고한[3] 이래로 자궁내막증의 발생과 유전자 다형성간의 관계를 밝히는 많은 유전학적 연구가 있었다.

자궁내막증은 그 성장과 퇴화에 있어 에스트로겐에 의존적인데 실제로 이소성 자궁내막 착상조직에서 방향화 효소 뿐만 아니라 에스트로겐, 프로게스테론 및 안드로겐 수용체가 발현되고 있으며[4]국소적, 전신적인 에스트로겐이 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER)를 통해서 자궁내막조직의 성장을 자극한다.[5]

Catechol-*O*-methyltransferase (COMT)는 에스트로겐의 대사에 관여하는 효소로서, 인간에서 COMT 단백질은 두개의 isoform, 즉 가용성 형태 (soluble form, S-COMT)와 막부착 형태 (membrane-bound form, MB-COMT)로 존재하며, 이 두 형태는 모두 염색체 22q에 존재하는 하나의 유전자에 의해 encoding되는데,[6] MB-COMT는 *N*-terminal에 50개의 아미노산이 추가적으로 존재한다는 것 외엔 S-COMT와 동일한 구조를 가지고 있다.[7] COMT는 제2상 효소로서 2-and 4-hydroxylated estrogens을 *O*-methylation하여 불활성화 시키는 역할을 한다. COMT의 유전자 다형성으로 밝혀져 있는 것으로는 제한효소 *NlaIII* 로 처리했을 때 발생하는 다형성으로, 이는COMT의 활성도와 관련이 있어 저활성 (COMT ^{LL}), 중등도 활성 (COMT ^{HL}), 고도 활성 (COMT ^{HH})으로 분류되고, 저 활성인 경우, COMT의 methylation 활성이 60~75% 감소하게 된다.[8] 이것은 단일염기 치환, 즉 COMT 유전자의 exon 4에서 guanine이 alanine으로 missense mutation이 일어나면, MB-COMT의 158번 codon과 S-COMT의 108번 codon에서 valine 대신 methionine으로 치환됨으로써 열에 불안정한, 저활성 COMT ^{L} allele이 발생하게 된다. 저활성 COMT ^{L}가 있는 경우 COMT의 효소 활성도가 3~4배 감소하게 되어[9] catecholestrogen 농도가 높아지게 되며,[10] 이 경우 자궁내막증의 발생위험이 증가될 수 있다.

COMT의 유전적 다형성과 질병과의 관계는 노르아드레날린 및 도파민 체계와 관련이 있는 수많은 신경정신계 질환, 즉 파킨슨씨병,[11,12] 강박장애,[13] 정신분열병,[14] 양극성장애,[15] 주의력 부족 행동과다 장애[16] 및 약물남용이나 공격성향[17] 등에서 가장 많이 연구되어져 왔는데, 이는 COMT가 레보도파, 노르아드레날린, 아드레날린, 도파민 같은 신경전달계 물질이나 이들 성분을 포함하는 약물들의 대사에 매우 중요한 효소인 점에 착안한 것이다. 또, 유방암의 경우에 고농도의 에스트로겐에 지속적으로 노출되는 것이 주요 위험인자로 알려져 있으므로, 유방암과 COMT 유전자 다형성간의 관계를 연구한 보고들이 많은데, 서양인을 대상으로 한 연구에서 COMT ^{L} allele을 가지게 되는 경우, 폐경전 여성에서는 유방암의 위험이 증가하는 반면, 폐경후 여성에서는 오히려 유방암의 위험이 감소한다는 보고가 있었으며,[18] 대만여성을 대상으로 한 연구에서는 폐경후 여성에서 COMT ^{L} allele은 유방암의 위험도를 증가시킨다고 보고하였다.[19] 그러나 한국여성을 대상으로 한 연구에서는, 흡연과 음주를 하지 않는 여성에선, 폐경여부에 관계없이 COMT ^{L} allele은 유방암의 위험도 감소와 관련이 있음을 보고하였는데,[20] 이러한 연구결과의 차이는, Palmatier 등이 1999년에 발표했던, COMT유전자 다형성에 있어서 인종간의 차이가 존재한다는 연구결과로 일부 설명될 수 있다.[21]

이에 저자는 본 연구에서 한국인 여성에서 COMT *NlaIII* 다형성의 분포를 조사하고, COMT 다형성으로 인한 에스트로겐 대사의 변화가 야기할 수 있는, 자궁내막증 발생과의 연관성을 조사하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는1996년 9월부터 2003년 8월까지 이화여대 목동병원 산부인과를 방문한 한국 여성 중 수술을 통해 병리조직학적으로 자궁내막증을 확인한 환자에서 revised American Fertility Society (rAFS, 1985) 분류에 따라 III기와 IV기인 136명을 대상으로 하였다. 대조군은 자궁내막증 환자군과 연령이 비슷한 만삭 산모에서 제왕절개술을 시행하거나 양성 난소낭종으로 수술을 시행 하였을때, 자궁내막증이 없음을 확인한 여성 251명으로 하였다.

2. 연구 방법

연구 대상자들의 genomic DNA는 QIA amp blood kit (QIAGEN Inc., USA)를 사용하여 추출하였으며 이 DNA는 260 nm와 280 nm에서 흡광도 비율이 1.7~1.9로 순수하였다. Catechol-0-methyltransferase (COMT)의 유전자 다형성을 보기 위해 사용된 primer는 5'-TAC TGT GGC TAC TCA GCT GTG C-3'(F)와 5'-GTG AAC GTG GTG TGA ACA CC-3'(R)이었다. 0.1 μg genomic DNA를 10 pmol/ml primers, 5 mmol/ml dNTP, 0.5 Units Taq polymerase (Takara rTaq), 200 mmol/ml Tris-HCl (pH 8.3), 500 mmol/ml KCl과 30 mmol/ml $MgCl_2$를 포함하는 20 μl의 PCR 혼합액에 첨가하여 94℃에서 5분간 변성시킨 후, 94℃에서 30초간 denaturation, 56℃에서 30초간 annealing, 72℃에서 30초간 extension하는 과정을 35회 반복한 후 72℃에서 7분간 elongation하였다. 중합효소연쇄반응 (Polymerase Chain Reaction)으로 증폭된 DNA는 *NlaIII* 제한효소 (New England Biolabs Inc.)를 사용하여 제한효소절편길이 다형성 (Restriction Fragment Length Polymorphism)을 확인하였다. 제한효소는 10U/μl을 사용하였고 incubation 시 완충액은 40 mmol/ml Tris-HCl (pH 8.3), 100 mmol/ml KCl, 20 mmol/ml $MgCl_2$, DTT 2 mmol/ml (pH 7.9)을 사용하여 37℃에서 3시간 incubation 하였다. 제한효소로 처리한 PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 2.8% 아가로스 겔에서 전기영동하여 UV하에서 분석하였다. 유전자형은 114 bp의 band만 존재시 양쪽 allele에서 *NlaIII* restriction site가 없는 homozygous HH 유전자형 이라 하고 96 bp와 18 bp의 band만 존재시 *NlaIII* restriction site가 양쪽 allele에 있는 homozygous (L/L)로 하였다. 114 bp 외에 96 bp, 18 bp band가 모두 존재시 *NlaIII* restriction site가 한쪽 allele에만 있는 heterozygous (H/L)로 하였다.

3. 통계분석

연구결과의 통계분석은 SPSS version 11.0 통계 패키지를 사용하여 x^2 test와 logistic regression analysis의 방법을 사용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있다고 하였다.

결 과

자궁내막증 환자군의 평균 연령은 31.7세 (18~41세)였으며, 대조군의 평균연령은 33.1세 (22~42세)로 두 군간에 나이에 따른 차이는 없었다. COMT 유전자의 *NlaIII* 다형성을 PCR-RFLP 방법으로 확인한 것을 Fig. 1 에 나타내었으며, 대상군의 분포는, COMT ^{HH} 군이 204명 (52.7%), COMT ^{HL}군이 146명 (37.7%), COMT ^{LL}군이37명 (9.6%)으로 나타나 한국인 여성을 대상으로 한 다른 연구들에서와 비슷한 분포를 보였다 (Table 1).[20,22,23] 즉, COMT *NlaIII* 다형성이 없는 HH형이 가장 많고, HL, LL 순으로 LL형이 10% 이하인 분포를 보였다. 본 연구에서 자궁내막증 환자군에서의 분포는 각각 77명 (56.6%), 47명 (34.6%), 12명 (8.8%) 으로, 즉 COMT *NlaIII* 다형성이 있는 경우가 자궁내막증 환자에

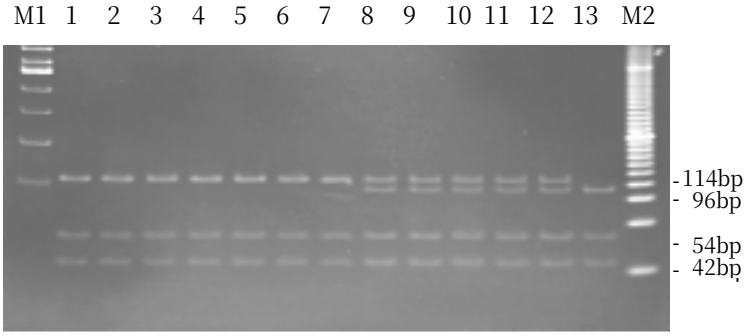

Figure 1. Electrophoresis of the products of PCR. for COMT *NIaIII*. individuals homozygous for the COMT *NlaIII* polymorphism (lanes 13, LL), heterozygous for the polymorphism (lanes 8-12, HL) and without polymorphism (lanes 1-7, HH). M1 = 100bp DNA marker, M2 = 20bp DNA marker

Table 1. Comparision of the distribution of genotyping for COMT *NIaIII*

	Lee (2004) Korean (n=387)	Park (2002)[22] Korean (n=206)	Yim (2001)[20] Korean (n=326)	Wu (2003)[23] Chinese (n=377)
HH	204 (52.7%)	124 (60.2%)	182 (55.8%)	203 (53.8%)
HL	146 (37.7%)	67 (12.5%)	125 (38.4%)	145 (38.5%)
LL	37 (9.6%)	15 (7.3%)	19 (5.8%)	29 (7.7%)
HL, LL	183 (47.3%)	82 (39.8%)	144 (44.2%)	174 (46.2%)

Table 2. The distribution of genotyping for COMT *NlaIII*

Polymorphism	Case (n=136)	Control (n=251)	Total (n=387)	Odds ratio	95% of confidence interval	P
COMT						
HH	77 (56.6%)	127 (50.6%)	204 (52.7%)	1		
HL	47 (34.6%)	99 (39.4%)	146 (37.7%)	1.305	0.832-2.046	0.258
LL	12 (8.8%)	25 (10.0%)	37 (9.6%)	1.263	0.600-2.659	0.394
Polymorphism	Case (n=136)	Control (n=251)	Tota (n=387)	Odds ratio	95% of confidence interval	P
COMT						
HH	77 (56.6%)	127 (50.6%)	204 (52.7%)	1		
HL, LL	59 (43.4%)	124 (49.4%)	183 (47.3%)	0.809	0.532-1.230	0.838

서는 43.4% (59명)이었으며, 대조군에서는 49.4% (124명)이었다. 이상의 결과에서 COMT ^{L} allele 이 존재하는 경우, 자궁내막증이 발생할 odds ratio는 0.809 (95% CI, 0.532~1.230)로, 한국인 여성에서 COMT *NlaIII* 다형성은 자궁내막증 발생의 위험을 증가시키지는 않는 것으로 나타났다 (Table 2).

고 찰

자궁내막증은 여러 유전자간의 상호작용에 의하여 생기는 다유전적인 질환이며 환경적 요인에 영향을 받는 질환으로 직계가족에서 그 빈도가 높게 나타나고, 혈연관계에 있는 사람들에서 집중적으로 발병하는 것으로 밝혀져 있어, 자궁내막증의 병인에 유전적 요인이 많은 부분을 차지할 것으로 생각되며, 이에 관련된 유전인자를 찾으려는 연구가 진행되고 있으나, 아직 일관된 결과를 보고하고 있지 못하다.

자궁내막증은 에스트로겐 호르몬 의존성 질환으로 알려져 있으며, 내인성 스테로이드 호르몬과 성장인자들이 자궁내막증의 발생에 관여하므로, 스테로이드 호르몬의 합성, 대사, 신호전달 과정의 각 단계에 관여하는 유전자가 자궁내막증 발생과 연관이 있을 것으로 추정된다.[24] 콜레스테롤에서 에스트로겐을 합성하는데 관여하는 CYP17, CYP19 및 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD) 유전자가 자궁내막증의 발생과 연관있는 후보유전자로 연구되고 있으며, 에스트로겐의 대사에 관여하는 유전자들도 활발히 연구되고 있는데, 우선 에스트로겐의 대사 과정을 보면, 에스트로겐은 몇몇 CYPs 의 작용에 의해 산화되며, 주된 대사과정은 바로, 간에서 2-hydroxylation이 되는 과정이다.[25,26] 인간에서 이 과정은, 간 조직에서는 주로 CYP1A2, 3A3 및 3A4이 주 효소로 작용하는데 비해, 간 이외의 조직에서는 CYP1A1이 주 효소로 작용한다. 그러나 자궁과 유방 같은, 간 이외의 조직에서 주로 일어나는 4-hydroxylation과정에서는, CYP1B1이 주된 작용을 하는 것으로 보이며,[25,26]

이 대사과정의 산물인, 4-hydroxyestradiol은 2-hydroxyestradiol에 비해, 신장암 및 유방암의 암화과정에 많은 역할을 한다는 것이 동물실험에서 밝혀졌다.[27] 이 2-, 4-hydroxylated estrogen은 COMT 에 의한 O-methylation에 의해 활성화되게 되는데,[25,28] 앞서 언급한 대로 2-hydroxyestradiol이 암화 작용이 결여되는 이유는, 바로 이 단계에서 빠르게 O-methylation되기 때문인 것으로 사료되고 있다.[29] 이렇게 에스트로겐의 대사의 각 단계에서 작용하는 효소들, 즉 CYP1A1, CYP1B1, COMT 유전자 뿐 아니라, 조직에서의 에스트로겐의 작용에 관여하는 estrogen receptor유전자의 다형성 등이 자궁내막증의 발생에 영향을 미칠 수 있는 후보 유전자들로 연구되고 있다.[30~33]

본 연구에서는 이들 유전자 중, COMT 유전자의 다형성과 자궁내막증간의 연관성에 대해 조사하였는데, 자궁내막증의 발생과 COMT 다형성에 관한 연구는, 백인여성을 대상으로 한 경우, COMT 다형성은 자궁내막증의 발생위험도를 증가시키지 않는다는 연구결과가 있었으나,[34] 한국여성에서는 이에 대한 보고가 아직 없는 상태였으며, 한국여성을 대상으로 한 본 연구 결과에서도 COMT 유전자의 유전적 다형성이 자궁내막증의 발생위험을 증가시키지는 않는 것으로 나타났다.

한편, 자궁내막증이 산업화된 지역에서 발병율이 높은 질환임에 착안하여, 환경 오염물질인 다환방향족탄화수소가 자궁내막증의 발생 원인물질로 제시되었고, 이중 다이옥신은 에스트로겐 수용체 발현의 변형을 야기하여 자궁내막증을 일으킨다는 연구가 있었는데,[35] 환경 독성 물질의 해독체계에 문제가 있을 때에도 자궁내막증 발생의 위험이 증가한다고 하였다.[30] 에스트로겐의 해독화 효소 유전자, GST (Glutathione S-transferase) 유전자인 GSTM1, GSTT1, GSTP1의 다형성과 자궁내막증의 발생과의 연관성에 관한 연구들이 있는데, 한국여성을 대상으로 본 연구진이 GSTM1과 GSTT1의 결손변이와 CYP1A1 *MspI* 다형성을 조사한 연구에서는, 자궁내막증 환자군과 대조군 사이의 다형성의 빈도차는 없었으며, CYP1A1 (MspI) 의 mutant allele 형과 GSTM1 결손이 공존하는 경우와 GSTT1 결손이 공존하는 경우에도 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았으나,[36,37] 백인여성을 대상으로 한 연구에서는 이와 다른 결과를 보고하였다.[38] 또 다이옥신의 해독작용에 관련된 N-acetyltransferase-2 (NAT-2) 유전자 다형성과 자궁내막증 발생과의 연관성이 있음을 보고한, 백인여성을 대상으로 한 연구들도 있었으나,[39] 한국여성을 대상으로 한 최근의 연구결과에서는 유의한 연관성이 없다고 하였다.[40]

자궁내막증의 유전적 감수성과 환경적 요인들의 상호작용과 관련된 자궁내막증의 발생기전에 대한 연구가 계속되고 있으며 자궁내막증은 상당수의 여성에서 불임, 골반 내 유착, 만성 골반 통증을 야기하고 있으므로, 한국인 여성에서 자궁내막증의 고위험 유전자의 발견은 자궁내막증의 예방과 조기진단 및 치료에 도움이 될 것이다. 유전자 다형성은 인종마다 다르게 나타나므로 한국인 여성에서 자궁내막증의 발생과 연관성이 있는 유전자 다형성을 찾아내어 고위험 여성을 선별해 내는 것이 중요한 과제이다.

참 고 문 헌

1. Kennedy S. Is there a genetic basis to endometriosis? Semin Reprod Endocrinol 1997; 15: 309-18.
2. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 327-31.
3. Treolar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Fertil Steril 1985; 71: 701-10.
4. Carey AH, Walterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet 1994; 3: 1873-6.
5. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. Fertil Steril 1999; 72: 1100-6.
6. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-

methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2. Genomics 1992; 12: 822-5.

7. Lundstrom K, Salminen M, Jalanko A, Savolainen R, Ulmanen I. Cloning and characterization of human placental catechol-O-methyltransferase cDNA. DNA Cell Biol 1991; 10: 181-9.
8. Mannisto PI, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase(COMT) : Biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. Pharmacol Rev 1999; 51: 593-628.
9. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. Pharmacogenetics 1996; 6: 243-50.
10. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, et al. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. Cancer Res 1997; 57: 5493-712.
11. Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. Psychiatr Genet 1997; 7: 97-101.
12. Syvanen AC, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. Pharmacogenetics 1997; 7: 65-71.
13. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4572-5.
14. Chen CH, Lee YR, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. Association study of NlaIII and MspI genetic polymorphisms of catechol-O-methyltransferase gene and susceptibility to schizophrenia. Biol Psychiatry 1997; 41: 985-7.
15. Li T, Underhill J, Liu XH, Sham PC, Donaldson P, Murray RM, et al. Transmission disequilibrium analysis of HLA class II DRB1, DQA1, DQB1 and DPB1 polymorphisms in schizophrenia using family trios from a Han Chinese population. Schizophr Res 2001; 49: 73-8.
16. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, et al. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. Neuropsychopharmacology 2002; 27: 607-19.
17. Vandenberg DJ, Rodriquez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. Am J Med Genet 1997; 74: 439-42.
18. Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, Stone A, Vena JE, Marshall JR, et al. Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. Cancer Res 1998; 58: 2107-10.
19. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. Cancer Res 1999; 59: 4870-5.
20. Yim DS, Parkb SK, Yoo KY, Yoon KS, Chung HH, Kang HL, et al. Relationship between the Val158Met polymorphism of catechol-O-methyl transferase and breast cancer. Pharmacogenetics 2001; 11: 279-86.
21. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK.Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. Biol Psychiatry 1999; 46: 557-67.
22. Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonen A, Kang D. Functional catechol-O-methyl-

transferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12: 299-303.
23. Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Yu MC. Tea intake, COMT genotype, and breast cancer in Asian-American women. Cancer Res 2003; 63: 7526-9.
24. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13: 309-14.
25. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. Carcinogenesis 1998; 19: 1-27.
26. Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 9776-81.
27. Liehr JG, Fang WF, Sirbasku DA, Ari-Ulubelen A. Carcinogenicity of catechol estrogens in Syrian hamsters. J Steroid Biochem 1986; 24: 353-6.
28. Cavalieri EL, Stack DE, Devanesan PD, Todorovic R, Dwivedy I, Higginbotham S, et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3, 4-quinones as endogenous tumor initiators. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94: 10937-42.
29. Raftogianis R, Creveling C, Weinshilboum R, Weisz J. Estrogen metabolism by conjugation. J Natl Cancer Inst Monogr 2000; 27: 113-24.
30. Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M, Albuisson E, Perriot S, Glowaczower E, et al. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. Mol Hum Reprod 1997; 3: 775-80.
31. Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, Dalkalitsis N, Paschopoulos M, Navrozoglou I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. Fertil Steril 1999; 72: 164-6.
32. Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al. Oestrogen receptoralpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. Hum Reprod 2001; 16: 51-5.
33. Kado N, Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, et al. Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. Hum Reprod 2002; 17: 897-902.
34. Weiser F, Wenzl R, Tempfer C, Worda C, Huber J, Schneeberger C. Catechol-O-Methyltransferase polymorphism and endometriosis. Assist Reprod Genet 2002; 19: 343-8.
35. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. Hum Reprod 2001; 16: 2050-5.
36. 심성신, 허성은, 이경순, 문혜성, 안정자, 정혜원, 등. 해독화 효소 유전자 (GSTM1, GSTT1 and CYP1A1) 다형성과 한국인 여성의 자궁내막증의 연관성에 관한 연구. 대한산부회지 2003; 46: 403-9.
37. 김무희, 김윤수, 이사라, 허성은, 문혜성, 정혜원 등. 한국인 여성에서 자궁내막증의 감수성과 glutathione S-transferase유전자 다형성과의 연관성. 대한산부회지 2003; 46: 2403-9.
38. Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, Albuisson E, Bothorishvilli R, Baranov V, et al. Possible involvement of arylamine N-acetyl transferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. Mol Hum Reprod 1999; 5: 636-41.
39. Nakago S, Hadfield RM, Zondervan KT, Mardon H, Manek S, Weeks DE, et al. Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. Mol Hum Reprod 2001; 7: 1079-83.
40. 최영민, 윤지성, 구승엽, 이규섭, 박성효, 장은란 등. 자궁내막증 환자에서 N-acetyltransferase 2 유전자 다형성 양상. 대한산부회지 2003; 46: 2113-7.