

한국인 여성에서 다낭성난소증후군의 발생 위험도와 Catechol-O-Methyltransferase 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구

건국대학교 의과대학 산부인과학교실, 건양대학교 의과대학 산부인과학교실¹,
이화여자대학교 의과대학 내과학교실², 이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실³

이지영 · 차윤정 · 허성은¹ · 권한성 · 이선주 · 손인숙
김수녕 · 성연아² · 정혜원³

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

Ji Young Lee, Yun Jeong Cha, Seung Eun Hur¹, Han Sung Kwon, Sun-joon Lee,
In Sook Sohn, Soo Nyung Kim, Yon A Seung², Hye Won Chung³

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea,

¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea,

²Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea,

³Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Objective: To investigate whether polymorphism of Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene is associated with the risk of polycystic ovary syndrome (PCOS) in Korean women.

Methods: One hundred and thirty-six PCOS patients and eighty four controls were enrolled. Blood samples were collected from the patients diagnosed according to the 2003 revised criteria of the Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Age matched women with regular menstruation from same geographic region were recruited as control subject. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) of PCR products were done to determine all individuals' genotype.

Results: In women with COMT^{LL} genotype, there was decreased PCOS risk and this difference was statistically significant (OR 0.24, 95% CI 0.11~0.51).

Conclusion: The results suggest that the COMT^{LL} genetic polymorphism might be associated with PCOS risk in Korean women.

Key Words: COMT, PCOS, Polymorphism

다낭성난소증후군 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)은 1935년 Stenin과 Leventhal이 양측 다낭성 난소와 동반되어 무월경, 다모증, 비만증 등을 동반한 임상증후군을 'Stenin-Leventhal Syndrome'이라고 처음 정의한 이래 다낭성난소증후군의 진단 기준도

다양하게 변화되었다.¹ 2003년 ASRM/ESHRE Rotterdam consensus에서는 "PCOS revised diagnostic criteria"로 희발 또는 무월경, 임상적 또는 생화학적 고안드로겐혈증, 초음파상 다낭성난소의 세 가지 기준 중 2가지를 만족하면서 동시에 비전형적 선천성 부신

주관책임자: 이지영, 우) 143-729 서울특별시 광진구 화양동 4-12번지, 건국대학교병원 산부인과

Tel: (02) 2030-7643, Fax: (02) 2030-7749, e-mail: jylce@kuh.ac.kr

*이 논문은 2003년도 건국대학교 학술진흥연구비 지원에 의한 논문임.

과다형성과 같은 다른 원인이 배제된 경우로 발표하였다.

진단 기준에 따라 그 빈도가 변하여 정확한 유병률은 알기 힘들지만 일반적으로 생식 연령 여성의 10%에서 발생한다고 추정하며,² 초음파 진단기술의 발달로 정상적인 생리주기를 보이면서 임상적 고안드로겐 증상이 없는 가임기 성인 여성을 대상으로 초음파를 실시할 경우 약 20%의 여성이 다낭성난소증후군에 포함될 정도로 흔한 질환이다.³

다낭성난소증후군이 유전될 가능성에 대하여 40년 이상 논쟁의 대상이 되어 왔다. 유전 가능성에 대한 연구의 결과는 진단 기준에 따라 보고자 마다 차이를 보이며, Ferriman과 Purdie는 다모증과 난소증대를 진단 기준으로 하여 회발 월경을 가진 다모증 환자 700명으로부터 가족력을 분석하여 상염색체 우성 유전 양상을 관찰하였다.⁴ 그러나 쌍생아 연구에서는 이런 유전 양상을 확인할 수 없어 X 염색체 연관 열성 또는 다유전자 양식이 제시되고 있다.⁵ 일부 다낭성난소증후군 환자의 남자형제에서 상염색체 우성의 유전 양상을 보이는 조기 남성형 대머리가 흔하다.^{6,7} 다낭성난소증후군의 병인으로 생각되는 스테로이드 호르몬 생성을 조절하는 경로,⁸ 생식샘자극호르몬의 작용을 조절하는 경로,⁹ 인슐린 신호전달체계 경로,¹⁰ 체중조절 및 에너지 이용경로에 관여하는 유전자¹¹들이 병인 후보유전자일 가능성이 있다. 그러나 다낭성난소증후군은 가족들 내에서 다발하는 양상으로 발현되어 유전질환이라는 데는 의견의 일치하지만 다낭성난소증후군의 유전 양상은 명확히 규명되어 있지 않다.

다낭성난소증후군 환자들의 특징적인 호르몬 양상이나 이와 연관된 질환들은 스테로이드 호르몬 합성, 대사, 신호전달에 관여하는 유전자가 다낭성난소증후군과 관련되어 있을 것으로 추정되며, 스테로이드 합성에 관여하는 Cytochrome P450 (CYP) 17, CYP19 유전자와 에스트로겐의 대사에 관여하는 CYP1A1, CYP1B1, Catechol-O-methyltransferase (COMT), uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 유전자, 스테로이드 호르몬의 transcriptional activation에 관여하는 유전자의 다형성이 영향을 미칠 수 있다. 만성적인 고인슐린혈증과 증가된 항체형성호르몬은 난소에서 생성 분비되는 남성호

르몬을 과생산하도록 유도하고 동시에 혈중 성호르몬 결합글로불린 (sex hormone binding globulin, SHBG)의 농도를 저하시킴으로써 혈중 유리형 테스토스테론 농도를 상승시키게 한다. 일반적으로 난소에서 에스트로겐 생산 증가는 보이지 않으며, 혈중 에스트라디올의 농도도 초기 난포기와 유사한 정도로 낮다.¹² 혈중 에스트론의 농도는 약간 증가되어 있으며, 혈중 에스트로겐의 증가는 androstenedione에서 에스트론으로의 말초 전환에 기인한다.¹³ 다낭성난소증후군에서 이와 같이 혈중 에스트로겐의 증가는 미미하나 임상적으로 uninterrupted estrogen stimulation과 연관된 질환인 자궁내막암이나 유방암의 유병률이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이는 다낭성난소증후군 환자들에서 에스트로겐의 생성보다는 대사와 배설에 관련된 요인이 중요하게 작용하고 있을 가능성을 시사한다고 하겠다.

17 β -estradiol은 두 가지 경로를 통하여 대사되어 16 α -hydroxyestradiol과 catecholestragen을 형성한다. 이 catecholestragen은 COMT 효소에 의한 O-methylation으로 인하여 불활성화된다.¹⁴ COMT는 dopamine, noradrenaline, adrenaline과 같은 catecholamine에 methyl기를 전달하여 활성을 잃게 하며 또한 경쟁적으로 증가되어 있는 catecholestragens (2-and 4-hydroxylated estrogen)에도 O-methylation하여 불활성화시켜 세포독성 및 유전자독성인 catecholestragen의 제독화 역할을 한다.¹⁵ 이 COMT는 인간에서 두 가지의 isoform인, 가용성 형태 (soluble form, S-COMT)와 막결합형 (membrane-bound form, MB-COMT)로 존재하며, 염색체 22q11.2에 있는 하나의 유전자에 의해 각각의 형태로 합성된다. COMT를 코딩하는 유전자의 exon4에서 G→A로의 다형성이 있음이 알려져 있으며, 이것은 MB-COMT 158번 codon과 S-COMT 108번 codon에서 valine에서 methionine으로 변화하게 되는데, 이 변화된 효소는 활성도가 3~4배 감소되며, 열에 불안정해진다. 따라서 COMT는 활성도에 따라 저활성 (COMT^{LL}), 중등도 활성 (COMT^{HL}), 고도활성 (COMT^{HH})로 분류된다. 폐경기 이후 여성에서 각각의 경우 에스트라디올을 복용 후 3시간 후의 혈중 에스트라디올 농도를 측정된 논문에서도 저활성 COMT^{LL}인 여성에서 높은 에스트라디올을 볼 수 있어 COMT 다형성

으로 인한 활성도와 혈중 에스트로겐 농도와의 상관관계를 알 수 있었다.¹⁶ 유방암의 경우 이전의 코카시안을 대상으로 한 연구에서 COMT^L 유전자형이 유방암의 증가와 관련되었다는 보고가 있었으며,¹⁷ Thomson 등은 570명은 대상으로 한 연구에서 COMT^{LL} 유전자형의 경우 유방암의 위험도가 2배 증가하지만, 폐경기 이전여성에 국한되며, 폐경 이후 여성에서는 오히려 감소한다고 하여 다른 인자가 관여함을 시사하였다.¹⁸

다낭성난소증후군은 자궁내막암이나 유방암의 유병률이 증가하는 것으로 알려져 있으나 아직 COMT 유전자 다형성과 다낭성난소증후군에 관한 보고는 없어 이에 본 저자는 한국인 다낭성난소증후군 환자군 및 대조군을 대상으로 하여 COMT 유전자 다형성을 조사하여, 한국인 다낭성난소증후군 환자의 발생 및 임상 양상 발현에 있어서 COMT 유전자 다형성의 연관성 및 역할을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

이 연구의 대상이 된 여성들은 모두 한국인으로, 136명의 다낭성난소증후군 환자군과 다낭성난소증후군과 비슷한 연령의 84명의 정상 난소를 가진 대조군을 대상으로 하였다. 다낭성난소증후군의 진단은 2003년 ASRM/ESHRE Rotterdam consensus를 통해 설정된 "PCOS revised diagnostic criteria"에 따라 (1) 희발 또는 무월경, (2) 임상적 또는 생화학적 고안드로겐혈증, (3) 초음파상 다낭성난소의 세 가지 기준 중 2가지를 만족하면서 동시에 비전형적 선천성 부신과다형성과 같은 다른 원인이 배제된 경우를 기준으로 하였다.

2. 연구 방법

1) Genomic DNA 추출

연구대상자들의 genomic DNA는 항응고제로 EDTA 용액을 사용하여 피검자로부터 채혈한 혈액을 -20℃ 냉동고에 보관하였다가 200 µl의 혈액시료에서 QIA amp blood kit (QIAGEN Inc., USA)를 사용하여 추출하였으며 이 DNA는 260 nm와 280 nm에서 흡광도 비율이 1.7~1.9로 순수하였다.

2) COMT 유전자형 분석

COMT 유전자형을 결정하기 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 pM/ml primers, 5 mM/ml dNTP, 0.5 Units Taq polymerase (Takara rTaq), 200 mM/ml Tris-HCl (pH 8.3), 500 mM/ml KCl과 30 mM/ml MgCl₂를 포함하는 20 µl의 PCR 혼합액에 첨가하여 94℃에서 5분간 변성시킨 후, 94℃에서 1분간 denaturation, 56℃에서 1분간 annealing, 72℃에서 1분간 extension하는 과정을 35회 반복한 후 72℃에서 7분간 elongation하였다. 중합효소연쇄반응 (Polymerase Chain Reaction, PCR)으로 증폭된 DNA를 *NlaIII* 제한효소 (New England Biolabs Inc.)를 사용하여 RFLP를 확인하였다. 제한효소는 10 U/µl를 사용하였고 incubation시 완충액은 40 mM/ml Tris-HCl (pH 8.3), 100 mM/ml KCl, 20 mM/ml MgCl₂, DTT 2 mM/ml (pH 7.9)을 사용하여 37℃에서 3시간 incubation 하였다. 제한효소로 처리된 PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 2.8% 아가로스 겔에서 전기영동하여 UV 하에서 분석하였다. 유전자형은 114 bp의 band만 존재 시 양쪽 대립유전자에서 *NlaIII* restriction site가 없는 homozygous HH 유전자형이라 하고 96 bp와 18 bp의 band만 존재 시 *NlaIII* restriction site가 양쪽 대립유전자에 있는 경우 homozygous LL로 하였다. 114 bp 외에 96 bp, 18 bp band가 존재 시 *NlaIII* restriction site가 한쪽 대립유전자에만 있는 경우 heterozygous HL로 하였다.

3. 통계분석

연구결과의 통계분석은 SPSS version 11.5 통계패키지를 사용하여 χ^2 -test와 Fisher's Exact Test, logistic regression analysis를 사용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있다고 하였다.

결 과

다낭성난소증후군 환자의 평균연령은 25.89±4.76세였고 정상 대조군은 28.97±4.60세로 비슷하였고, 체질량지수 (BMI)는 환자군에서 22.91±3.97 kg/m²으로 대조군 21.33±3.50 kg/m² 보다 비만인 것으로

Table 1. Clinical and hormonal characteristics of the subjects

	PCOS (n=136)	Control (n=84)	<i>p</i>
Age (age)	25.89±4.76	28.97±4.60	0.80
BMI (kg/m ²)	22.91±3.97	21.33±3.50	0.01
Free Testosterone (pg/ml)	1.58±0.09	0.80±0.10	0.02
FSH (mIU/ml)	5.40±0.18	3.91±0.56	0.002
LH (mIU/ml)	11.25±0.94	3.99±0.94	0.001
Fasting Glucose (mmol/l)	82.70±2.75	81.00±2.74	0.79
Fasting Insulin (U/ml)	13.55±3.49	4.16±1.75	0.42
Estradiol (pmol/l)	80.33±30.11	72.25±27.31	0.51

Table 2. Comparison of the distribution of genotyping for COMT *NlaIII*

	Lee(2006) Korean (n=220)	Lee (2004) Korean (n=387)	Yim (2001) Korean (n=326)	Park (2002) Korean (n=206)	Wu (2003) Chinese (n=377)
HH	115 (52.3%)	204 (52.7%)	182 (55.8%)	124 (60.2%)	203 (53.8%)
HL	80 (36.4%)	146 (37.7%)	125 (38.4%)	67 (32.5%)	145 (38.5%)
LL	25 (11.4%)	37 (9.6%)	19 (5.8%)	15 (7.3%)	29 (7.7%)

Table 3. The distribution of the *NlaIII* genotypes of COMT and odds ratio of individual genotypes

COMT polymorphism	PCOS (n=136)	Control (n=84)	Total (n=220)	OR	95% CI	<i>p</i>
HH	78 (57.4%)	37 (44.0%)	115 (52.3%)	1		
HL	47 (34.6%)	33 (39.3%)	80 (36.4%)	0.65	0.36~1.16	0.146
LL	11 (8.0%)	14 (16.7%)	25 (11.4%)	0.24	0.11~0.51	0.001

COMT: Catechol-O-methyltransferase, PCOS: Polycystic ovary syndrome, OR: Odds ratio, CI: confidence interval

나타났다. 환자군과 대조군의 임상적 호르몬 검사소견은 Table 1에 기록된 바와 같으며 환자군에서 통계적으로 유의하게 높은 혈중 테스토스테론, 난포자극호르몬, 황체형성호르몬 농도를 보였으며 혈중 에스트로겐의 농도는 차이가 없었다. 전체 대상군의 분포는 COMT^{HH} 군이 115명 (52.3%), COMT^{HL} 군이 80명 (36.4%), COMT^{LL} 군이 25명 (11.4%)으로 나타나 한국인도 아시아인을 대상으로 한 다른 연구들과서와 비슷한 분포를 보였다 (Table 2).¹⁹⁻²²

COMT *NlaIII* 제한절편길이다형성 연구에서 COMT^{HH}, COMT^{HL}, COMT^{LL}인 경우가 다낭성난소증후군 환자군에서는 각각 78명 (57.4%), 47명 (34.6%), 11명 (8.0%)이었으며, 정상 대조군에서는

37명 (44.0%), 33명 (39.3%), 14명 (16.7%)이었다. 각각의 유전자 다형성별로 다낭성난소증후군과의 교차비 (odds ratio)는 COMT^{LL} 경우가 0.21 (95% CI; 0.11~0.51)로 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다 (*p*<0.001) (Table 3).

고 찰

본 연구는 COMT 유전자의 valine에서 methionine으로 치환되는 다형성과 다낭성난소증후군과의 연관성을 규명하기 위해 시행되었다. 다낭성난소증후군에서는 지속적인 혈중 황체형성호르몬에 의해 난소 기질 및 난포막 세포에서의 androstenedione 및

testosterone 생성이 증가되고 부신 또한 황체형성호르몬에 의하여 자극되어 DHEA-S를 다량 생산·분비하게 됨으로써 이에 따라 고안드로겐혈증을 유발하게 된다. 비만은 전체 다낭성난소증후군 환자의 약 35% 내지 80%에서 동반되는 것으로 알려져 있는데, 다낭성난소증후군 환자의 병태생리에 여러 가지 기전으로 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. 즉 androstenedione에서 에스트로겐으로의 extraglandular aromatization을 증가시켜 시상하부-뇌하수체 축에 대한 비순환성 에스트로겐 되먹임을 야기시켜 황체형성호르몬 분비를 비정상적으로 증가시키고,²³ 인슐린 저항과 고인슐린혈증과 연관되어 난소에서 황체형성호르몬에 의하여 매개되는 안드로겐 생성을 더욱 증강시키는 것으로 보고되고 있다.²⁴ 이렇게 증가된 안드로겐은 말초 전환에 의하여 에스트론으로 전환되어 혈중 전체 에스트로겐은 증가된다. 난소에서의 에스트론과 에스트라디올의 생성도 낮은 수준이지만 계속 분비된다. 그러나 일반적으로 다낭성난소증후군 환자들은 테스토스테론의 증가로 인한 혈중 SHBG의 감소로 인해 에스트라디올의 분비 증가가 없어도 활성형 에스트라디올이 증가하여 이에 따라 에스트로겐 의존성 질환들이 호발한다.

에스트라디올은 CYP1A1이나 CYP1B1 효소를 통하여 대사되어, 16 α -hydroxyestradiol과 catecholestrogen을 형성한다. COMT는 증가되어 있는 catecholestrogens (2-and 4-hydroxylated estrogen)을 O-methylation하여 빠르게 불활성화 시켜 세포독성 및 유전자독성인 catecholestrogen의 제독화 역할을 한다.^{14,15} 따라서 COMT의 다형성으로 인한 COMT 효소의 저활성은 catecholestrogens의 혈중 농도가 증가되며, 높은 에스트로겐과 연관되는 질환들- 자궁내막암, 유방암 -의 발생을 증가시킬 수 있다. 저자 등은 다낭성난소증후군 환자들에서 유방암과 자궁내막암의 유병률이 증가하는 경향을 보이는 것은 환자군에서 이러한 저활성 COMT allele (COMT^L)이 증가되어 있을 것이라는 가설하에 실험을 진행하였다. 그러나 본 연구에서 COMT 유전자형으로 나누어 환자군과 대조군을 분석하였을 때 다낭성난소증후군 환자군은 대조군에 비해 오히려 COMT^L의 빈도가 유의하게 낮게 나타났으며, COMT^H의 위험도를 1로 보았을 때 교차비 (odds ratio)가 0.24 (95% CI 0.11

~0.51)로 감소하는 것으로 나타났다.

COMT는 carcinogenic catechols과 catecholamines의 metabolism에 관여함으로 estrogen-induced cancers의 중요한 역할을 할 수 있다.²⁵ 혈청 스테로이드 호르몬과 관련이 있는 COMT 유전자는 유방암, 전립선암, 자궁내막암, 대장암, 난소암, 다낭성난소증후군, 선천성 녹내장 등의 위험인자로 보고 있다.²⁶ 연구자나 인종에 따라 다소 다른 결과를 보이고 있지만 유방암 연구에서는 저활성 COMT^L 유전자형은 높은 catecholestrogen과 관련 있으며, 건강한 폐경기 여성보다 유방암이 있는 폐경기 여성에서 더욱 흔하게 볼 수 있었다.²⁷ 한국 여성을 대상으로 한 연구에서도 COMT^L인 여성이 유방암의 위험도가 증가함을 보고하였다.¹⁹ 또 다른 연구에서는 폐경 여부에 따라 COMT^L인 폐경 전 여성에서는 유방암의 위험이 증가하는 반면, 폐경 후인 여성에서는 오히려 유방암의 위험이 감소한다는 보고가 있고,¹⁸ 이와 반대로 Lavigne (1997) 등은 폐경 후 여성에서만 유방암의 위험이 증가한다고 하여 COMT의 기능과 관련된 다른 인자-유방암의 다른 위험인자인 비만이나 출산 유무 등-가 있음을 시사하고 있다.²⁸ 이렇게 연구결과의 차이는 Palmatier 등이 1999년에 발표했던, COMT 유전자 다형성에 있어서 인종간의 차이가 존재한다는 연구결과로도 설명될 수 있다.²⁹ Huang (1999) 등은 150명의 유방암 환자와 대조군을 비교한 연구에서 폐경 전후 여성에서 모두 COMT^L인 여성에서 유방암의 위험도가 증가되었으며, 다른 고위험군 유전자형인 CYP17 A2와 CYP1A1과 additive manner를 보인다고 하여 COMT와 에스트로겐의 대사, 분해와 관련된 다른 유전자의 작용이 상호연관이 있음을 시사하고 있다.³⁰ Estrogen과 관련된 난소암에서도 COMT와의 연관성을 연구하였으나 관련성이 없음을 보고하였고,³¹ 자궁내막암과 COMT 다형성과의 관련 연구에서도 COMT^L 다형성이 자궁내막암의 발생 위험도를 증가시키지 않는다는 보고가 있다.^{32,33} 본 연구에선 COMT^L 유전자 다형성군에서 다낭성난소증후군의 위험이 감소되는 것으로 나타나 다낭성난소증후군에서 에스트로겐 의존형 질환의 증가는 에스트로겐의 대사에 관여하는 COMT의 활성도와는 관련이 없는 것으로 보이며, 오히려 안드로겐으로부터 에스트로겐의 생성 증가

와 연관된 것으로 사료되지만 환자군에서의 에스트로젠 혈중 농도 증가가 미미하게 나타나고 있는 것은 다낭성난소증후군 환자군에서 COMT^{HH} 유전자 다형성의 빈도가 높은 것과 관련된 것으로 보인다. COMT 유전자 다형성에 있어 인종간의 차이가 존재하므로 추후 다양한 인종 및 더 많은 수의 환자군을 대상으로 비만도, 혈중 남성호르몬의 농도, 다른 에스트로젠 대사 유전자형과의 관련성 등에 대한 연구가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
- Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998; 70: 811-2.
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127-34.
- Ferrima D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 291-30.
- Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 478-86.
- Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1-5.
- Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2134-8.
- Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11 α with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397-402.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105-11.
- Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 93-107.
- Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor MM, Czernisia CE, Giannella ND, Kirschner MA. The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. *Fertil Steril* 1988; 49: 56-61.
- Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 203-32.
- Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1-27.
- Worda C, Sator MO, Schneeberger C, Jantschev T, Ferlitsch K, Huber JC. Influence of the catechol-O-methyltransferase (COMT) codon 158 polymorphism on estrogen levels in women. *Hum Reprod* 2003; 18: 262-6.
- Millikan RC, Pittman GS, Tse CKJ, Duell E, Newman B, Savitz D, et al. Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1943-7.
- 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. 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.
20. 이사라, 이소현, 이운정, 허성은, 이지영, 문혜성 등. 한국 여성에서 자궁내막증의 발생 위험도와 Catechol-O-Methyltransferase 유전자 다형성과의 관련성에 관한 연구. *대한불임회지* 2004; 31: 51-7.
21. Park TW, Yoon KS, Kim JH, Park WY, Hirvonene A, Kang D. Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 299-303.
22. 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.
23. Chang RJ, Mandel FP, Lu JKH, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 490-4.
24. Barbieri RL, Markris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
25. Tenhunen J, Heikkila P, Alanko A, Heinonen E, Akkila J, Ulmanen I. Soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase in normal and malignant mammary gland. *Cancer Lett* 1999; 144: 75-84.
26. Huber JC, Schneeberger C, Tempfer CB. Genetic modelling of the estrogen metabolism as a risk factor of hormone-dependent disorders. *Maturitas* 2002; 42: 1-12.
27. 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: 5493-7.
28. Lavigne JA, Helzlsouer J, Huang HY, Strickland PT, Bell DA. An association between allele coding for a low activity variant of catechol O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 5493-7.
29. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 557-67.
30. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, HSU SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP 17, CYP 1A, and COMT: a multigene study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 1999; 59: 4870-5.
31. Goodman JE, Lavigne JA, Hengstler JG, Tanner B, Helzlsouer KJ, Yager JD. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is not associated with ovarian cancer risk. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 279-86.
32. Zimarina TC, Kristensen VN, Imianitov EN, Bershtein LM. Polymorphisms of CYP1B1 and COMT in breast and endometrial cancer. *Mol Biol (Mosk)* 2004; 38: 386-93.
33. McGrath M, Hankinson SE, Arbeitman L, Colditz GA, Hunter DJ, De Vivo I. Cytochrome P450 1B1 and catechol-O-methyltransferase polymorphisms and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 2004; 25: 559-65.

= 국문초록 =

목 적: 한국인 여성에서 에스트로겐의 대사 및 불활성화와 관련된 COMT 유전자 다형성과 다낭성난소증후군의 발생 위험도의 관련성을 알아보고자 하였다.

연구방법: 연구대상자는 2003년 ESHRE의 진단 기준을 만족하는 다낭성난소증후군 여성 136명과 연령이 비슷하며 규칙적인 생리를 하는 여성 84명의 대조군을 대상으로 하였다. 연구대상자들의 genomic DNA는 혈액에서 추출하였으며, PCR 및 RFLP를 이용하여 유전자 다형성을 조사하였다.

결 과: COMT를 코딩하는 유전자의 exon4에서 G→A로의 다형성을 조사한 결과 오히려 저활성 유전자형인 COMT^{LL} 군에서 통계적으로 유의하게 다낭성난소증후군의 발생 위험도가 낮아지는 것으로 나타났다 (OR 0.241(CI 0.114~0.508)).

결 론: 이상의 결과로 볼 때 저활성 유전자형인 COMT^{LL} 다형성 군에서 한국인 다낭성난소증후군 발생이 감소하였으며, 에스트로겐 의존형 질환이 증가함에도 혈중 에스트라디올의 농도가 높지 않은 것은 다낭성난소증후군 환자에서 COMT^{HH} 다형성군이 증가되어 있는 것과 관련된 것으로 사료된다.

중심단어: COMT, 다낭성난소증후군, 유전자 다형성