

한국인 자궁내막증 환자의 유전자 다형성 양상

서울의료원 산부인과교실¹, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실², 서울대학교 의학연구원 인구의학연구소³

이경훈¹ · 최영민^{2, 3}

Genetic Polymorphisms in Patients with Endometriosis in the Korean Population

Gyeong Hun Lee¹ and Young Min Choi^{2, 3}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Obstetrics and Gynecology, ³Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

To analyze a wide variety of polymorphisms in patients with endometriosis is important since this disease has a strong genetic component. Until now, more than 30 Korean studies have been performed in order to elucidate the possible role of specific polymorphisms in the susceptibility to endometriosis. The most meaningful polymorphisms in Korean patients with endometriosis came from studies investigating *GSTM1*, *AhRR*, *ER-alpha*, *VEGF*, *AHSG*, and *TNF-alpha*. However, following studies should be made to confirm the consistency of the data to have some implications in the prediction of endometriosis. In this review, we also present the future direction of the association studies in complex trait disease such as endometriosis.

Key Words: Endometriosis, Genetic polymorphism

서 론

자궁내막증은 원인과 병태생리는 확실히 밝혀져 있지 않지만, 가임기 여성의 10%내외에서 유병하는 질환으로 심각한 골반통과 불임을 일으키는 여성호르몬 의존성 질환으로 알려져 있다. 일반적으로 정상조직 이외의 장소에 자궁 내막 조직이 존재하는 것을 특징으로 하지만, 자궁 인접 조직인 골반, 난소뿐만 아니라, 장, 심막, 흉막 그리고 심지어는 회음절개 부위에까지도 침범하는 것으로 알려져 있다^{1, 2)}. 이러한 자궁내막증의

병인으로는 일반적으로 월경 기간 동안 자궁 내막 세포가 난관을 통해 역류하여 복강 내에 착상 자궁내막증을 일으킨다는 가설과 체강상피가 자궁내막조직으로 변성하여 자궁내막증을 일으킨다는 체강상피 화생설과 유도설, 그리고 유전성 질환이라는 가설이 일반적으로 받아들여지고 있다.

자궁내막증이 유전성 질환이라는 사실은 1980년에 Simpson 등이 자궁내막증 환자 가족 내에 발현 위험도가 일반인에 비해 7배 정도 높다고 보고하면서 다인자성 유전 전파(multifactorial inheritance) 양상을 띤다고 알려져 있다³⁾. 이러한 가족력과의 연관성은 이후 여러 연구에서도 확인되었는데 예를 들어 일란성 쌍둥이에서 자궁내막증이 75-87% 정도에서 같이 발생하고^{4, 5)}, 이란성 쌍둥이에 비해 일란성 쌍둥이에서 자궁내막증이 비슷한 시기에 발생하는 비율이 2배 많다고 보고가 그 대표적이다⁶⁾.

이러한 자궁내막증 진단의 gold standard로는 수술적 접근이 추천되며, 이는 개복술이나 복강경을 통해서만 이루어질 수

접 수: 2009년 10월 31일

수정본접수: 2009년 11월 27일

게재승인일: 2009년 11월 27일

게 재 일: 2009년 12월 31일

책 임 저 자: 최영민

우110-799 서울시 종로구 연건동 28번지

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

Tel: 02)2072-2385, Fax: 02)762-3599

E-mail: ymchoi@snu.ac.kr

있는 고비용 방법이다. 이에 따라 자궁내막증 원인적 접근이 수 술적 진단이라는 질병 진단과 분류 방법 자체에 존재하는 몇몇 제한점들로 인해 매우 어려운 게 사실이다⁷⁾.

이러한 어려움에도 불구하고 자궁내막증을 일으키는 분자 생물학적 병태 생리에 기초를 둔 일부 논문들이 관련 유전자를 대상으로 활발하게 진행되고 있다.

우선 환자-대조군 연구인 관련 연구(Association Study)의 대표적인 대상이 되는 인자로는 월경혈 역류와 착상에 관한 인자, 외부 유해 인자에 대한 해독화 효소에 관여 인자, 에스트로젠의 영향에 관여하는 에스트로겐 수용체 인자, 세포 면역에 관여하는 인자 등이 그 예이다.

또한 이환된 환자의 가족을 이용하는 연관 분석(Linkage Analysis)로 의미 있는 대단위 연구인 2005년 International Endogene study는 1,176명의 자궁내막증을 가진 자매 환자 군을 비모수 분석하여 10번째 염색체 장완에서 자궁내막증의 감수성과 관여하는 유전자 부위를 찾았다는 연구 결과가 발표된 바 있지만, 아직까지는 해당 부위에서 생물학적 유용성을 가진 후보 유전자를 특정해서 찾지는 못하였다^{8, 9)}.

이처럼 인간 유전자에 대한 연구가 대단위로 속속히 진행되고, 자궁내막증에 대한 유전적 소인이 인종 별로 상이하다는 점이 증명되고 있는 가운데, 국내에서 연구되어 저널에 발표된 자궁내막증 관련 유전자 다형성 관련 연구 결과(Association Study)를 외국 데이터와의 비교 대조함으로써 자궁내막증 조기 진단 가능성을 시스템적으로 접근하고자 한다.

방 법

KoreaMed, 학술연구정보서비스(RISS), 그리고 PubMed 데이터베이스에서 2009년 5월 현재까지 한국인을 대상으로 한 유전자 연관성 결과 중 출판된 논문으로 한정하였으며, “자궁내막증(endometriosis)”과 “연관성(association)”, 또는 “다형성(polymorphism)”이라는 단어를 사용하여 조사하였다. 포함 대상으로는 한국어로 발표된 논문만으로 한정하지는 않았으며, 모든 연구들은 환자군 및 대조군의 환자군 수에 대한 자료를 포함하였다. 동일한 연구진의 동일한 유전자 loci을 대상으로 한 다형성 연구인 경우 환자 대조군의 수가 더 많은 발표를 우선으로 하였으며, 상반된 결과를 동일 저자군이 발표한 경우 최신 발표를 우선하였다.

결 과

자궁내막증과 관련되어 조사되고 있는 연관성 분석 대상 유전자 군으로는 다이옥신 등 환경 인자가 자궁내막증의 병태 생리에 관여할 가능성이 제시되어 조사된 phase I 과 II의 해독화 효소 관련 유전자 (*GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2*, *CYP1A1*), 자궁내막증이 에스트로겐 의존성 질환이라는 점에서 에스트로겐 수용체 및 에스트로겐의 대사에 관여하는 유전자, 이소성 자궁내막 조직이 착상을 하기 위해 필요한 신생혈관형성 관련 유전자, 그리고 HLA 조사 등에 집중되어 보고되고 있었다.

1. 해독화 효소 관련 유전자(Table 1)

1) *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *NAT1*, *NAT2*

Dioxin 을 포함한 환경 독소는 거의 대부분이 일차적으로 제 1상 효소 즉 cytochrome p450에 의해 여러 친전자성(electrophilic) 중개체로 대사되고 이런 활성화된 대사체가 제2상 효소에 의해 결합, 해독되는 과정을 거치는데 이때 glutathione-S-transferase M1 (*GSTM1*), *GSTP1*, 그리고 *GSTT1* 유전자에 의해 만들어지는 단백질이 관여한다. 이러한 해당 유전자 다형성과 자궁내막증 발생의 연관성 파악을 위해 몇몇 연구가 발표되고, phase II 해독화 효소의 일종으로서 N-acetylation을 조절하는 N-Acetyltransferase (NAT)는 두 개의 유전자중 *NAT2*에 대한 다형성 연구가 이루어졌다.

1997년 Banavoia 등이 프랑스인을 대상으로 한 연구에서의 관련성을 2003년 Kim 등은 316명의 환자군과 256명의 대조군으로 확대 조사하여 *GSTM1*의 알려진 SNP site를 조사하여 중증 자궁내막증에서 *GSTM1* 0/0 유전자형의 빈도가 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 발견하지 못했다고 발표하였다^{10, 11)}. 2003년 Kim 등도 62명의 자궁내막증과 99명의 정상 대조군을 대상으로 *GSTM1* 유전자 SNP를 조사하여 자궁내막증에서 유전자 다형성 빈도가 64.5% 그리고 대조군에서는 60.6%으로 통계적 유의성을 찾을 수 없다고 하였고, Hur 등도 259명의 대조군과 194명의 중증 자궁내막증을 대상으로 조사하여 *GSTM1* 유전자 변이의 차이가 없음을 발표하였다^{12, 13)}. 2004년 Song 등은 불임을 주소로 내원한 환자를 대상으로 자궁내막증 유무에 따라 *GSTM1* 유전자 다형성을 조사하였으나, 통계학적 의미를 발견하지 못했다¹⁴⁾.

GSTP1 유전자의 ile/ile 유전자 다형성의 경우 터키 여성을 대상으로 한 Ertunc의 연구와는 달리 허 등은 자궁내막증 병인

Table 1. Polymorphisms of Genes Encoding Detoxification, which have been Studied in Korean Patients with Endometriosis

Hypothesis	Candidate gene	Polymorphic site	No. (case/control)	Results	
				Association	No association
Detoxification	<i>GSTM1</i>	null mutation	62/99		Kim JG et al., 2003 (12)
			202/99		
			194/259		
			316/256		
	<i>GSTT1</i>	null mutation	194/259	Kim SH et al., 2007 (11): Incombination with <i>AhRR</i> genotype	Hur SE et al., 2005 (13)
			316/256		
	<i>GSTP1</i>	313A>G	194/259		Hur SE et al., 2005 (13)
	<i>NAT2</i>	NAT2 genotypes by 481C>T, 590G>A, 803A>G, and 857G>A	172/205		Choi YM et al., 2003 (18)
			202/99		Song HJ et al., 2004 (14)
	<i>CYP1A1</i>	1759A>G (<i>MspI</i>)	74/93		Shim SS et al., 2003 (22)
202/99					
252/203					
<i>CYP1B1</i>	355G>T, 1294C>G, 1347T>C, and 1358A>G	221/188		Cho YJ et al., 2007 (23)	
<i>AhRR</i>	565C>G	316/256	Kim SH et al., 2007 (11): Incombination with <i>GSTT1</i> genotype		

과의 관련성이 없다고 발표하였다(자궁내막증 72.7% v. 대조군 67.6% P value=0.471)^{13, 15}.

GSTT1 유전자의 경우, Arvanitis 등은 275명의 자궁내막증 환자와 346명의 폐경전 환자를 대상으로 하여 *GSTT1* 유전자 다형성을 조사하여 연관성이 없음을 보고한 후, Hur 등도 통계학적으로 유의한 차이를 발견하지 못했다고 발표하였다^{13, 16}. 그러나 2007년 Kim 등은 *GSTT1*의 null mutation이 자궁내막증에서 약간 증가하는 경향이 보이며 ($P=0.06$), aryl hydrocarbon receptor repressor 유전자(*AhRR*)와 연관해서는 양쪽 유전자에서 모두 고위험도 유전자형인 경우 자궁내막증의 위험도가 상승한다고 하였다($P=0.015$)¹¹.

다이옥신 해독작용에 관여하는 NAT2 효소에 대한 유전자 다형성 조사는 Baranova 등은 자궁내막증에서 slow acetylators일 가능성이 높다는 주장과 Nakago 등의 중증 자궁내막증에서의 fast acetylators일 비율 상승 등의 상반된 주장이 제기되었으나, Choi 등과 Song 등은 한국 여성에서는 자궁내

막증의 위험도와는 상관없다고 발표하였다^{14, 17-19}.

2) *CYP1A1*, *CYP1B1*

자궁내막증의 경우 Bulun 등은 자궁내막증 조직에서 *CYP1A1*가 정상군에 비해 높게 발견이 된다고 하면서 dioxin 등의 원인으로 인해 상승된 *CYP1A1*이 P-4501A1 enzyme activity과 estrogen을 catechol estrogen으로 대사를 하여 역행성 월경을 통해 복강 내로 들어온 자궁내막조직의 자궁내막증으로의 진행을 촉진시킨다고 발표를 하였다²⁰.

이후 2003년 Arvanitis 등이 275명의 자궁내막증 환자와 346명의 적어도 두 명 이상의 아이를 낳은 폐경전 여성을 대상으로 하여 *MspI*에 대한 연관성을 검사하여 *CYP1A1* wt/wt 유전자형이 자궁내막증 발현에 예방적인 의미를 가지고 있다고 *CYP1A1*내의 *MspI*의 다형성과 자궁내막증과의 연관성이 제시하였지만(OR. 0.62; 95%CI: 0.4400.883)¹⁶, 2005년 Lee 등, 2004년 Song 등, 그리고 2003년 Shin 등에 의하면 한

국인을 대상으로 *MspI* 다형성이 자궁내막증 환자와 대조군 사이에 특별한 차이점을 발견하지 못하였다고 발표하였다^{14, 21, 22)}. 2007년 Cho 등은 중증 자궁내막증 환자를 대상으로 *CYP1B1*의 Ala119Ser, Leu432Val, Asp⁴⁴⁹(C>T), 그리고 Asn453Ser 의 유전자 다형성을 조사하였으나, 유의하게 차이 있는 결과를 발견하지 못했다²³⁾.

3) *AhRR*

일명 dioxin 수용체인 aryl hydrocarbon 수용체(AhR)은 Hsp10과 연관되어 세포 내에 존재하는 것으로 알려져 있다. 2005년 Tsuchiya 등은 이러한 AhR의 전사적 행위능을 억제시키는 polypeptide은 aryl hydrocarbon receptor repressor 유전자 (*AhRR*) Codon 185내에 있는 G/C 다형성을 조사하여 C/G와 G/G 유전자형이 자궁내막증과 연관성이 있다고 하였다²⁵⁾. 이에 2007년 Kim 등은 유전자형보다는 대립유전자(allele frequency)가 자궁내막증에서 통계적으로 유의하다고 하였다 ($P=0.047$)¹¹⁾.

2. 호르몬 관련 유전자(Table 2)

1) *CYP17, CYP19, COMT*

스테로이드 합성에 관여하는 *CYP17*와 *CYP19* 유전자와 에스트로겐 대사와 배설에 관여하는 Catechol-O-methyl-transferase (COMT), 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type2 (17HSD type2) 및 에스트로겐 수용체 유전자의 다형성은 자궁내막증의 발생과 관련이 있을 수 있다. 그러나 2002년 Kado 등은 *CYP17* 유전자 내 *MspI* 다형성을 조사하여 유전자형의 분포와 대립유전자의 분포 사이의 차이를 발견하지 못하였다고 발표한 바 있다²⁶⁾.

2005년 Hur 등은 수술로 확인된 중증 자궁내막증 194명과 209명의 대조군을 대상으로 *CYP17* 유전자 내에서 *MspA1* 절편 효소를 사용하여 유의한 분포의 차이를 보고하였으나, 대조군에서의 유전자 분포 양상은 Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE)에서 벗어나는 수치였다(A1/A1 of 20.1%, A1/A2 of 54.6%, A2/A2 of 25.3% vs. A1/A1 of 29.2%,

Table 2. Polymorphisms of Genes Encoding Sex Hormone, Hormone Regulators, and Vascular Function, which have been studied in Korean Patients with Endometriosis

Hypothesis	Candidate gene	Polymorphic site	No. (case/control)	Results	
				Association	No association
Hormone related	<i>CYP17</i>	-34T>C (<i>MspA1</i>)	194/209	Hur SE et al., 2005(27)	
	<i>CYP19</i>	TTTA repeat, 115T>C, 240G>A, 1531C>T,	279/218	Kim JJ et al., 2005(28)	
			224/188	Hur SE et al., 2007(29)	
			224/188	Hur SE et al., 2007(29)	
			224/188	Hur SE et al., 2007(29)	
			224/188	Hur SE et al., 2007(29)	
	<i>COMT</i>	472G>A (<i>NlaIII</i>)	136/251	Lee SR et al., 2004(31)	
	<i>ER-α</i>	-397T>C (<i>PvuII</i>) -351A>G (<i>XbaI</i>) TA dinucleotide	160/142	Choi YM et al., 2003(33)	
			100/110	Ko HE et al., 2006(34)	
			160/142	Choi YM et al., 2003(33)	
		100/110	Ko HE et al., 2006(34)		
		156/137	Kim SH et al., 2005(35)		
<i>ER-β</i>	1872G>A (<i>AuI</i>)	239/287	Lee GH et al., 2007(37)		
<i>PR</i>	PROGINS	100/110	Ko HE et al., 2006(34)		
Vascular function	<i>VEGF</i>	-2578C>A	260/199	Lee SY et al., 2008(42)	
		-634C>G	100/100	Lee HA et al., 2005(40)	
		-460C>T	215/219	Kim SH et al., 2005(39)	
		405G>C	215/219	Kim SH et al., 2005(39)	
			260/199	Lee SY et al., 2008(42)	
		936C>T	105/101	Kim JG et al., 2008(41)	
		260/199	Lee SY et al., 2008(42)		
<i>Endostatin</i>	4349G>A	105/101	Kim JG et al., 2008(41)		

A1/A2 of 38.8%, and A2/A2 of 32.1%, P value=0.005)²⁷⁾.

CYP19 유전자내의 TTTA repeat 다형성 연구에서는 Kado 등은 Arvanitis 등과는 달리 140명의 일본인 자궁내막증 환자를 대상으로 한 결과 자궁내막증 환자군과 대조군 사이에 유의한 분포 차이를 보이지 않았다고 보고하였으며, Kim 등은 연관성이 없다는 결과를 보고하였다^{16, 26, 28)}.

반면에 *CYP19* 유전자내의 I/D (insertion/deletion) 다형성의 경우 Kado 등은 자궁내막증 환자군에서 D/D 유전자형의 분포가 유의하게 높고, 이것은 자궁내막증 병기가 stage III-IV로 높을수록, 그리고 chocolate cyst가 있는 병변일수록 더 흔한 빈도로 나타난다고 하였으나, Kim 등은 무관하다고 하였다²⁸⁾.

또한 Hur 등은 *CYP19* 유전자 내의 115T>C, 240 G>A, 그리고 1531 C>T 다형성을 조사하여 유전자형의 분포뿐만 아니라, 일배체형 분포 양상에서도 차이가 없다고 하였다²⁹⁾.

Wieser 등은 2002년 에스트로젠 대사에 관여하는 *COMT* 유전자의 exon4에 존재하는 단일 염기 다형성을 조사하여 특별한 차이를 발견하지 못하였으며, Lee 등도 비슷한 결과를 발표하였다^{30, 31)}.

2) *ER-alpha*, *ER-beta*, *PROGINS*

Estrogen receptor (ER)는 ER-alpha 그리고 beta로 각각 나뉜다. 특히 ER-alpha는 에스트로젠에 high affinity을 보이며 normal endometrium에 predominant하게 존재한다고 알려져 있으며, 이러한 *ER-alpha* 유전자에 대한 다형성 연구가 1999년 Georgiou 등에 의해 이루어져 57명의 자궁내막증과 57명의 나이 matching되어 있는 대조군을 대상으로 PvuII와 (TA)_n polymorphism을 조사하였는데 PvuII 다형성의 allele의 차이(positive allele 0.72 vs. 0.49)와 TA repeat의 median number가 자궁내막증이 있는 여성은 15 TA repeat로 정상 대조군의 20 repeat에 비해 낮다고 발표하였다³²⁾. 이에 2003년 Choi 등은 *ER-alpha*에서의 PvuII 다형성이 자궁내막증을 겪은 환자 160명과 대조군 145명을 조사하여 유의한 차이를 발견하지 못하였음을 발표하였으나, 이후 2006년 Ko 등은 ER-alpha에서의 PvuII 다형성의 연관 가능성을 제시하였다^{33, 34)}. 2004년 Choi 등의 그룹에서는 *ER-alpha*의 TA dinucleotide repeat 다형성의 경우, 경증의 자궁내막증에서는 12-15 repeat를 가는 경우가 67.6%로 대조군(53.6%)보다 더 높았음을 보고하였다(67.6% vs. 52.9%, $P=0.010$ odds ratio=1.860)³⁵⁾.

자궁내막증에서의 ER-beta 의존적인 성장과 발현이 연관 있다는 보고 이후, Wang 등은 *ER-beta*에 대한 *AluI* 다형성 다형성의 조사를 127명의 일본인 자궁내막증 환자와 180명의 대조군을 대상으로 조사하여 G/G type의 유전자형(86.3%)이 대조군(72.2%)에 비해 높게 나타난다고 발표하였으나, 2005년 Lee 등은 이러한 유전자형의 빈도 변화를 발견하지 못하였다고 발표하였다^{36, 37)}.

2006년 Ko 등은 Wieser 등이 자궁내막증에 이환된 여성에서의 황체호르몬 수용체 유전자의 인트론 G에 존재하는 아측 삽입 다형성 (*PROGINS*)의 연관성 보고를 재증명하고자 하였으나, 자궁내막증과 대조군에서 각각 1명만이 이형접합자가 확인되어, 한국인에서의 연관 가능성이 적다고 하였다^{24, 34)}.

3. 혈관 형성 관련 유전자

1) *VEGF*

자궁내막증은 복강내의 angiogenic activity가 증가되어 있고, endothelial cell의 proliferation, migration, extension으로 구성되는 angiogenesis가 활성화되어 있다는 것은 주지의 사실이다. 특히 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 경우 Eutopic endometrium의 경우는 물론 자궁내막증의 복강내액에서 관찰이 되면서 자궁내막증의 증증도와 연관되어 있다고 알려지면서, *VEGF* 유전자에 대한 다형성 보고가 이루어져 왔다. 예를 들어 Hsieh 등은 Taiwanese을 대상으로 *VEGF* 다형성을 조사하여 -460의 T allele와 T/T homozygosity가 중증의 자궁내막증과 관련이 있다고 발표하였으나, 2005년 Kim 등은 215명의 자궁내막증과 219명의 한국인 대상군을 조사하여 +405 CC homozygosity가 더 많은 빈도로 보이지만, -460 다형성에서는 유의한 차이를 발견하지 못하였다고 발표하면서 인종적 차이의 가능성을 제시하였다^{38, 39)}. 그러나 2005년 Lee 등은 *VEGF*-634 C>G 다형성 연구와 2008년 Kim 등의 *VEGF*936C>T 다형성 연구에서는 통계적 차이를 발견하지 못했다^{40, 41)}. 또한 Lee 등도 *VEGF* 유전자내의 -2578C>A, 405G>C 그리고 936C>T의 유전자형 분포도와 일배수체, 이배수체 분포도를 모두 조사하였으나, 유의한 결과를 발견하지 못했다⁴²⁾.

2) *Endostatin*

Endostatin은 collagen XVIII에서 나온 항혈관형성 인자로서 혈관 내피 세포의 증식과 이동, 그리고 자연사에 관여하는

것으로 알려져 있다. 2008년 Kim 등은 *endostatin* 4349 G>A 다형성에서 통계적 차이를 발견하지 못했다⁴⁰⁾.

4. 세포 성장 관련 유전자(Table 3)

1) *AHSG*

체외에서 인간 세포 성장에 관여할 수 있는 것으로 알려진 alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (*AHSG*)의 경우, 2004년 Kim 등이 79명의 자궁내막증 환자와 105명의 정상 대조군 여성을 대상으로 엑손 6번과 엑손 7번 부위내의 변이를 측정하여 *AHSG* 1*1의 일배체형이 유의 깊게 자궁내막증 환자에서 높게 나타났으나⁴³⁾, 2008년 Kim 등은 130명의 자궁내막증 환자와 224명의 정상 대조군 여성을 대상으로 동일한 유전자형과 일배체형을 조사하였으나 통계적 유의성을 발견하지 못하였다⁴⁶⁾.

5. 면역 관련 유전자

1) *IL-10*

자궁내막증과 면역체계 이상과의 연관성은 많은 연구결과에 의해 제시되고 있다. 특히 2002년 Kitawaki 등이 처음으로 interleukin-10 유전자(*IL-10*) promoter 부위 -1082와 -592 부위의 다형성과 자궁내막증과의 연관성이 발표된 이후, 2006년 황 등이 *IL-10* 유전자 -592 다형성의 유전자형

및 대립유전자 빈도를 조사하였으나, 유의한 차이가 없다고 발표하였다^{45, 46)}. *IL-6* 유전자의 174 G>C 다형성의 경우에도 Lee 등은 70명의 자궁내막증 환자 중에 단 한 명만이 G/A heterozygous을 보였다고 발표하였다⁴⁷⁾.

2) *TNF-α*

면역계는 크게 세포 매개성과 체액성 면역계로 나누어지며, 특히 활성화된 대식 세포에서 주로 생산되는 cytokine 중 하나인 tumor necrosis factor- α (*TNF-α*)의 경우 면역체계 염증과 세포 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Asghar 등은 *TNF:g.-1031C* 대립유전자가 자궁내막증에 대한 방어적 의미를 갖는다고 발표하였으나, Lee 등은 246명의 자궁내막증 환자와 248명의 대조군을 대상으로 -1031T>C, -863C>A와 -857C>T 다형성을 조사하여 -1031 TT가 의미 있는 것으로 발표하였다^{48, 49)}. Lee 등은 *TNF-α* 308 G>A 과 238 G>A 사이의 연관성 분석을 자궁내막증 70명의 환자를 대상으로 시행하였으나, 통계적으로 유의하지 못하였다⁴⁷⁾.

3) *HLA antigen*

자궁내막증은 유전적 소인과 더불어 면역학적 소인과 밀접한 연관성을 가지고 있어, 혈청학적 조건에서 다른 자가면역성 질환과 상당한 유사성을 보인다는 사실에 기인하여 자궁내막증과 HLA 유형과의 연관성에 대한 연구를 많이 진행해왔다. 특히 HLA 유전자는 major histocompatibility complex

Table 3. Polymorphisms of Genes Encoding Tissue Development, Immunologic Factors, and Tumor Suppressor Gene, which have been Studied in Korean Patients with Endometriosis

Hypothesis	Candidate gene	Polymorphic site	No. (case/control)	Results		
				Association	No association	
Tissue development	<i>AHSG</i>	AHSG haplotype	79/105	Kim JG et al., 2004(43)	Kim JJ et al., 2008 (44)	
			130/224			
	<i>IL-6</i>	174G>C	70/202		Lee MK et al., 2002 (47)	
	<i>IL-10</i>	-592A>C	254/236		Hwang KR et al., 2006 (46)	
	Immunological factor	<i>TNF-α</i>		-1031T>C	246/248	Lee GH et al., 2008 (49)
				-863C>A	246/248	Lee GH et al., 2008 (49)
-857C>T				246/248	Lee GH et al., 2008 (49)	
238G>A				70/202	Lee MK et al., 2002 (47)	
308G>A				70/202	Lee MK et al., 2002 (47)	
<i>HLA-DRB1</i>					100/108	
<i>HLA-A, B</i>		50/200		Whang DH et al., 2008 (51)		
Tumor suppressor gene	<i>P53</i>	215C>G (Pro72Arg)	74/93		Hur SE et al., 2002 (53)	

(MHC)의 주된 인자로서 T 세포 활성화와 같은 면역 세포 신호 전달 체계에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 MHC는 MHC 1 (HLA-A and HLA-B)와 MHC 2 (HLA-DPB1, HLA-DQB1, 그리고 HLA-DRB1)으로 나뉘어지는데, 최근 2008년 whang 등은 이러한 HLA-A, -B 그리고 DRB1 대립 유전자가 자궁내막증과 관련이 없다고 발표하였다^{50, 51}.

6. P53

Chang 등은 2002년 P53 codon 72에 존재하는 다형성을 118명의 중증도 자궁내막증 환자와 140명의 제왕절개술 또는 복강경을 시행한 대조군 환자를 대상으로 조사를 하여 Arg/Arg vs. non Arg/Arg의 Odd ratio가 각각 3.9 (95% CI: 2.0-7.6)이라고 발표하였으나, Hur 등은 2002년 코돈 72 내의 다형성 연구에서 유의한 차이를 발견하지 못하였다^{52, 53}.

결론

가계도 조사에서 DNA 마커를 통해 관련 표현형에 영향을 주리라 생각하는 유전자를 찾는 방법이 바로 연관 분석(linkage analysis)이다. 이러한 분석은 Mendelian의 우성 또는 열성 유전 패턴을 따르지 않는 complex trait disease의 경우에 genetic marker들 중에서도 highly polymorphic한 것들을 이용하여 원인 유전자를 염색체상에서 mapping하는 방법인 positional cloning 방법을 이용한다. 일반적인 linkage analysis로는 단일유전질환 유전자 분석에 효과적인 반면, 복합유전질환에의 적용에는 한계가 있어 두 명 이상의 이환된 가족을 대상으로 하여 동일한 질병관련 대립유전자(allele)을 갖고 있다는 전제하에 이루어지는 affected sib-pair (ASP) 방법을 사용한다.

또한 관련 연구(association study)라 함은 환자-대조군 연구에서 각각 다르게 나타나는 유전자 빈도를 발견함으로써 유전자 변이와 표현형 사이의 연관관계를 찾아내고자 하는 것을 말한다. 자궁내막증과 같은 복합 형질 질환을 대상으로 하는 관련 연구의 경우, 유전자 투과도가 낮아 대단위 환자-대조군 역학 조사를 통해서만이 관련 유전자의 진정한 의미를 파악할 수 있다. 그러나 초기 연구에서 의미 있다고 발표된 관련 연구 결과가 충분하지 못한 대상 수(sample size), 적절한 대조군 선정 원칙에 대한 일관성 부재, 인종적 차이 등의 이유로 인해 후속 연구에서 재현되지 못하는 경우가 많아 이러한 연구 방법론에 대한 회의가 제기되고 있다.

이외에도 유전 질환 연구에서 통상 발견되듯이 질환에 노출된 환자를 발견했지만 형제·자매가 없는 경우 연구 분석(Linkage study)이 어렵다는 점, 그리고 자궁내막증의 경우에서처럼 여성 질환인 경우 이환된 대상 가족을 구하기 더욱 어렵다는 점, 반대로 가족 중에 자궁내막증을 진단 받은 환자가 있는 경우 해당 가족 구성원 사이에 이환된 질환에 대한 관심과 정보가 높아져 질병 진단 빈도가 높아진다는 점 등이 유전자 연관성 분석에서의 참 값을 산출하기 어렵게 만드는 요인으로 지목된다. 또한 만약 질환에 이환된 환자들은 가족력에 대한 기억을 최대한 복원하려는 경향이 보이는 recall bias도 무시할 수 없다⁵⁴.

이러한 제약에도 불구하고 2005년 Treolar 등은 수술상 자궁내막증에 이환된 것이 확인된 적어도 두 명 이상의 자매를 가지고 있는 931명의 호주인 가족과 245명의 영국인을 대상으로 microsatellite marker들을 이용한 연관분석을 하여 10q26, 20p13와 minor peak가 보인 2, 6, 7, 8, 12, 14, 15 그리고 17 번째 염색체의 특정부위에서 의미 있는 발견을 하였다고 발표하였다⁵⁵. 또한 Zondervan 등은 후속 연구에서 3명 이상이 이환된 가족에서는 비교적 멘델리안 유전 방식을 띠는 한 개 이상의 의미 있는 유전자(7p13-15)를 찾았다고 발표하여 자궁내막증의 부분적 유전 경향을 발표한 바가 있다⁹. 그럼에도 불구하고 아직까지는 해당 부위에서 추가 관련 연구(association study)를 시행하여 의미 있는 후보 유전자를 특정해서 발표하지는 못하고 있다.

위의 연관 분석(linkage analysis)과는 별개로 월경혈 역류와 착상에 관한 인자, 외부 유해 인자에 대한 해독화 효소에 관여 인자, 에스트로젠의 영향에 관여하는 에스트로젠 수용체 인자, 세포 면역에 관여하는 인자 등에 대한 관련 연구(association study)를 연구자 주도로 산발적으로 시행하여 의미 있는 결과를 발표하였으나 후속 연구에서 재현성이 낮게 나타나는 경우가 많았다. 이에 Zondervan 등은 유전자 다형성과 자궁내막증 사이에 연관성을 증명하기 위해 몇 가지 중요한 조건들을 제시한 바가 있는데, 첫째 자궁내막증을 가진 환자에 대한 새로운 진단 방법 수립 필요성, 둘째 증상에 앞서 나타나는 정보 활용 필요성, 셋째 적절한 여성 대조군을 사용하여 교란변수를 보정하고 골반 증상을 적절하게 스크리닝할 것 등이 그 예이다⁵⁶.

결론적으로 자궁내막증에서 의미 있는 유전자를 발견하기 위해서는 특정 유전자 마커와 자궁내막증 사이의 연관성을 발표하는 비교적 소규모의 환자-대조군을 이용한 초기 결과 이

후, 추가적인 대단위 환자-대상군에서 의미 있는 연관 불균형 (linkage disequilibrium) 관계에 있는 관련 유전자들을 포함한 연구 뿐만 아니라 메타 분석⁵⁷⁾을 통해 재현성을 증명할 수 있는 체계를 구축해야 한다고 사료된다.

감사의 글

연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (01-PJ10-PG6-01GN13-0002).

국문초록

자궁내막증의 유전 소인을 감안하였을 때 관련 유전자 다형성 조사는 매우 중요한 의미를 갖는다. 현재까지 약 30여개의 한국인을 대상으로 한 결과를 조사하여 자궁내막증과 특정 유전자내 다형성과의 연관성을 파악하고자 하였다. 가장 의미있는 유전자 다형성은 한국인 자궁내막증 환자에서의 *GSTT1*, *AhRR*, *ER-alpha*, *VEGF*, *AHSG*, 그리고 *TNF-alpha* 유전자 다형성이다. 다만 결과가 부분적으로 상충되기도 하여 추가 연구를 통해 결과 재현성을 증명해야 할 것으로 사료된다. 마지막으로 자궁내막증을 대상으로 유전자 연구에서의 추후 연구 방향을 제시하고자 한다.

참고문헌

- 1) Lee IH, Baek JK, Woo HJ, Hong JS, Chun YK, JS H. A case of perineal endometriosis at the site of episiotomy scar. *Korean J Obstet Gynecol* 2004;6:1232-5.
- 2) Shin JE, Na YJ, Lee C, Jung SG, Park HR, Kim TH, et al. A case of intestinal obstruction caused by intestinal endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2008;11:1389-95.
- 3) Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-31.
- 4) Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997;68:941-2.
- 5) Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:59-62.
- 6) Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999;71:701-10.
- 7) Roberts CP, Rock JA. The current staging system for endometriosis: does it help? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:115-32.
- 8) Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, et al. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:679-85.
- 9) Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, et al. Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15. *Hum Reprod* 2007; 22:717-28.
- 10) Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M, Albuissou 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.
- 11) Kim SH, Choi YM, Lee GH, Hong MA, Lee KS, Lee BS, et al. Association between susceptibility to advanced stage endometriosis and the genetic polymorphisms of aryl hydrocarbon receptor repressor and glutathione-S-transferase T1 genes. *Hum Reprod* 2007;22:1866-70.
- 12) Kim JG, Kim SH, Choi YM, Moon SY, JY L. Relationship between glutathione S transferase M1 gene polymorphism and endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 3:581-6.
- 13) Hur SE, Lee JY, Moon HS, HW C. Polymorphisms of the genes encoding the GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in Korean women: no association with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2005; 11:15-9.
- 14) Song HJ, Jun JH, Choi HW, Hur G, Kang IS, Koong MK, et al. Association between Endometriosis and Polymorphisms of N-acetyl Transferase 2 (NAT2), Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and Cytochrome P450 (CYP) 1A1 Genes in Korean Infertile Patients. *Korean J Fertil Steril* 2004;31:141-7.
- 15) Ertunc D, Aban M, Tok EC, Tamer L, Arslan M, Dilek S. Glutathione-S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2157-61.
- 16) Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 1:702-9.
- 17) Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, Albuissou E, Bothorishvilli R, Baranov V, et al. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:636-41.
- 18) Choi YM, Yoon JS, Ku SY, Lee KS, Park SH, Chang ER,

- et al. N-acetyl transferase 2 gene polymorphisms in patients with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 11:2113-7.
- 19) 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.
 - 20) Bulun SE, Zeitoun KM, Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:767-75.
 - 21) Lee GH, Choi YM, Lee TH, Ku SY, Jun JK, Park SH, et al. CYP1A1 gene polymorphism in Korean women with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;6:1484-9.
 - 22) Shim SS, Hur SE, Lee KS, Moon HS, Ahn JJ, Yu HK, et al. Association studies of the relationship between endometriosis and polymorphism of the detoxification enzymes GSTT1, GSTM1, and CYP1A1. *Korean J Obstet Gynecol* 2003;2:403-9.
 - 23) Cho YJ, Hur SE, Lee JY, Song IO, Moon HS, Koong MK, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of the genes encoding the CYP1B1 in Korean women: no association with advanced endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:271-7.
 - 24) Wieser F, Schneeberger C, Tong D, Tempfer C, Huber JC, Wenzl R. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:309-12.
 - 25) Tsuchiya M, Katoh T, Motoyama H, Sasaki H, Tsugane S, Ikenoue T. Analysis of the AhR, ARNT, and AhRR gene polymorphisms: genetic contribution to endometriosis susceptibility and severity. *Fertil Steril* 2005;84:454-8.
 - 26) 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.
 - 27) Hur SE, Kim MK, Lee SR, Lee JY, Moon HS, HW C. Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of advanced endometriosis in Korean women. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;3:695-700.
 - 28) Kim JJ, Choi YM, Hur JY, Ku SY, Jun JK, Kang SB, et al. CYP19 gene polymorphism in patients with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;3:726-31.
 - 29) Hur SE, Lee SR, Lee JY, Moon HS, Kim HL, HW C. Polymorphisms and haplotypes of the gene encoding the estrogen-metabolizing CYP19 gene in Korean women: no association with advanced-stage endometriosis. *J Hum Genet* 2007;52:703-11.
 - 30) Wieser F, Wenzl R, Tempfer C, Worda C, Huber J, Schneeberger C. Catechol-O-methyltransferase polymorphism and endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:343-8.
 - 31) Lee SR, Lee SH, Lee WJ, Hur SE, Lee JY, Moon HS, et al. Association of the COMT gene polymorphism with the risk of endometriosis in Korean women. *Korean J Fertil Steril* 2004;31:51-7.
 - 32) 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.
 - 33) Choi YM, Ku SY, Hwang KR, Lim YT, Park SH, Jun JK, et al. Estrogen receptor gene PvuII and XbaI polymorphism in patients with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2003;8:1531-6.
 - 34) Ko HE, Whang DH, Noh JH, YB. K. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) and estrogen receptor gene polymorphism with endometriosis in Korean population. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;7:1471-80.
 - 35) Kim SH, Choi YM, Jun JK, Kim SH, Kim JG, SY M. Estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:774-7.
 - 36) Wang Z, Yoshida S, Negoro K, Kennedy S, Barlow D, Maruo T. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene but not estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population. *Fertil Steril* 2004;81:1650-6.
 - 37) Lee GH, Kim SH, Choi YM, Suh CS, Kim JG, SY. M. Estrogen receptor beta gene +1730 G/A polymorphism in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:785-8.
 - 38) Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Yeh LS, Lin CC, Peng CT. T allele for VEGF gene-460 polymorphism at the 5'-untranslated region: association with a higher susceptibility to endometriosis. *J Reprod Med* 2004;49:468-72.
 - 39) Kim SH, Choi YM, Choung SH, Jun JK, Kim JG, SY M. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2904-8.
 - 40) Lee HA, Jeon GH, Choi JW, Kim SH, Chae HD, Kim CH, et al. Analysis of C(-634)G polymorphism in the promotor region of the vascular endothelial growth factor gene in Korean women with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;1:119-25.
 - 41) Kim JG, Kim JY, Jee BC, Suh CS, Kim SH, YM C. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth

- factor and their serum levels in Korean women. *Fertil Steril* 2008;89:243-5.
- 42) Lee SY, Chang EM, Shin EA, Hur SE, Lee JY, Moon HS, et al. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) polymorphisms and haplotypes in Korean women with advanced endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2008;5:544-54.
- 43) Kim JG, H K, Ku SY, Kim SH, Choi YM, SY M. Association between human alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG) polymorphism and endometriosis in Korean women. *Fertil Steril* 2004; 82:1497-500.
- 44) Kim JJ, Chae SJ, Kim JM, Lee GH, Choi YM, Kim SH, et al. Association between Endometriosis and Human α 2-Heremans Schmidt Glycoprotein (AHSG) Polymorphism. *Korean J Fertil Steril* 2008;35:267-74.
- 45) Kitawaki J, Obayashi H, Ohta M, Kado N, Ishihara H, Koshihara H, et al. Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:12-8.
- 46) Hwang KR, Choi YM, Kim JM, Kim JJ, Park KA, Ji BC, et al. Interleukin-10 gene -592 promoter polymorphism in patients with endometriosis. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;7:1501-7.
- 47) Lee MK, Park AJ, Kim DH. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 promoter gene polymorphisms are not associated with an increased risk of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:1304-5.
- 48) Asghar T, Yoshida S, Kennedy S, Negoro K, Zhuo W, Hamana S, et al. The tumor necrosis factor- α promoter -1031C polymorphism is associated with decreased risk of endometriosis in a Japanese population. *Hum Reprod* 2004;19:2509-14.
- 49) Lee GH, Choi YM, Kim SH, Hong MA, Oh ST, Lim YT, et al. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms with advanced stage endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:977-81.
- 50) Whang DH, Kim SH, Choi YM, Park MH, Noh JH, YB K. No association between HLA-DRB1 alleles and susceptibility to advanced stage endometriosis in a Korean population. *Hum Reprod* 2006;21:129-33.
- 51) Whang DH, Kim SH, Park MH, Choi YM. Association of HLA-A, B antigens with susceptibility to advanced endometriosis in Koreans. *Korean J Lab Med* 2008; 2:118-23.
- 52) Chang CC, Hsieh YY, Tsai FJ, Tsai CH, Tsai HD, Lin CC. The proline form of p53 codon 72 polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77: 43-5.
- 53) Hur SE, Shim SS, Lee KS, Moon HS, Yu HK, HW. C. Association study of the relationship between endometriosis and polymorphism of p53 codon 72. *Korean J Fertil Steril*. 2002;29:311-6.
- 54) Di W, Guo SW. The search for genetic variants predisposing women to endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:395-401.
- 55) Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:365-76.
- 56) Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17: 1415-23.
- 57) Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33:177-82.