말초혈액과 생식선에서 SRY 유전자 양성을 보인 Swyer 증후군 1 례

포천중문의과대학 산부인과학교실, 유전학교실*

남윤성 · 이숙환 · 한정희* · 조성원* · 윤태기 · 이정노 · 차광열

A Case of Swyer Syndrome Which showed a Positive SRY Gene in Peripheral Blood and Gonad

Y. S. Nam, S. H. Lee, J. H. Han*, S. W. Cho*, T. K. Yoon, C. N. Lee and K. Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Genetics*, College of Medicine, Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

=Abstract=

Male sexual differentiation involves a cascade of events initiated by the presence on the Y chromosome of the of the SRY(sex determining region of Y chromosome) gene, which causes the indifferent gonad to develop into a testis. Hormonal products of the testis, predominantly testosterone and Mullerian inhibiting subtance(MIS), then control the sexual differentiation of the developing fetus. SRY is a transcription factor ; however, target genes for its action have yet to be identified, because the DNA recognition sequence for SRY is found in many genes. Therefore the study of intersex disorders is being used to identify other genes active in the pathway of sexual differentiation.

Patients with 46,XY gonadal dysgenesis, or Swyer's syndrome, have streak gonads, normal stature, and a sexually infantile phenotype with Mullerian structures present. The inheritance is usually sporadic but can be autosomal dominant or X – linked recessive. Unlike 45,X patients, stigmata of Turner syndrome are

rare. As many as 20 to 30% of patients are at risk for malignant gonadal tumor formation and should undergo gonadectomy soon after the diagnosis is made.

We have experienced a case of Swyer syndrome which showed a positive SRY gene in peripheral blood and gonad. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words : Swyer syndrome, SRY gene

서 론

SRY 유전자가 고환결정인자(testis determining factor : TDF)이라는 것은 분자생물학적으로 신빙성이 있다. 그 중 한가지 방법은 발생동안 SRY 유전자 발현에 대하여 연구하는 것이다. SRY 유전자는 유일하게 고환에서만 발현된다. SRY 유전자는 생쥐배아에서 세관(tubule)형성 2 일전에 염색체가 XY 인 경우 생식선 융선(gonadal ridge)에서만 발현된다.

SRY 유전자가 고환결정인자라는 사실은 형질변환 생쥐(transgenic mouse)의 연구에서 알 수 있다. 이 방법은 생쥐배아에 특정한 유전자를 삽입하여 유전자의 활성을 관찰하는 것이다. SRY 유전자를 염색체가 XX 인 생쥐배아에 주입하였더니 생식세포는 없지만 정상적인 고환을 가진 남성생쥐로 발달하였다. 다시 말해서 SRY 유전자가 있으면 고환발달이 가능하다는 것이다.

인간에서 SRY 유전자의 변화가 있으면 성반전(sex reversal)이 일어나기 때문에 이 발견은 임상적인 관련이 있다. 전체 Y 염색체가 존재하지 않고 SRY 유전자를 가진 XX 남성도 보고되었다. 반면에 XY 여성은 SRY 유전자의 돌연변이를 가지고 있다는 연구도 있다. 그렇지만 대부분의 XY 여성들은 SRY 유전자의 돌연변이가 없는데 이것은 다른 유전자가 성결정에 관여한다는 것을 의미한다. 아마도 이 유전자는 SRY 유전자의 하류(downstream)에 위치하고 생식선 발생초기에 SRY 유전자의 활성에 의하여 직접 혹은 간접적으로 조절되는 것 같다.

키메라(chimera) 연구에서 정상적으로 고환이 발달하는데 Sertoli 세포만이 Y 염색체를 필요로 한다는 사실이 밝혀졌다. 아마도 가장 초

기발달은 Sertoli 세포에서 일어나고 이것이 고환의 생식세포, Leydig 세포, 그리고 간질세포(interstitial cell)의 발달을 유도할지도 모른다.

저자들은 말초혈액과 생식선에서 SRY 유전자 양성을 보인 Swyer 증후군을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

19 세의 여성이 일차성 무월경을 주소로 본원 외래를 방문하였다. 과거력과 가족력상에는 특이사항이 없었다.

이학적 소견으로는 신장 162 cm, 체중 59 kg, 혈압 110 / 70 mmHg, 체온 37°C, 맥박 80 회/분이었으며 유방은 Tanner 1 기, 음모는 Tanner 2 기의 발달을 보였다. 직장을 통한 골반진찰소견상 자궁은 촉진되지 않았으며 양측 부속기에도 종괴가 만져지지 않았다. 골반초음파소견상 자궁과 양측 부속기를 찾을 수 없었다.

검사소견상 estradol : < 13 pg/ml, FSH : 46.0 mIU/ml, LH : 12.5 mIU/ml, progesterone : 0.20 ng/ml, testosterone : 0.31 ng/ml, free testosterone : 1.70 pg/ml, androstenedione : 1.07 ng/ml, TSH : 1.27 μU/ml, prolactin : 2.7 ng/ml 였다. 핵형검사상 46,XY 로 판명되어 Swyer 증후군으로 진단되었다(Fig. 1). 종양발생의 위험성을 조사하기 위하여 종양표지물질을 검사한 결과 AFP : 1.0 ng/ml, β - hCG : < 5 mU/ml, CA 125 : 18.7 U/ml 로 정상소견을 보였다.

개복수술을 실시한 결과 자궁은 눈에 띄이지 않을 정도로 작았고 우측난소는 형성부전을 보였으며 좌측난소는 흔적 생식선(streak gonad)의 소견을 보였다. 종양발생의 위험성을 제거하기 위하여 양측 생식선을 모두 절제하였다. 생검결과 양측 생식선 모두 악성종양의 소견은 발견할 수 없었다.

환자의 말초혈액과 생식선에서 SRY 유전자를 검사한 결과 모두 양성으로 판명되었다(Fig. 2). 환자의 아버지에서도 SRY 유전자가 검출되었으나 어머니는 현재 이혼상태로 검사를 시행할 수 없었다.

수술 후 환자는 여성호르몬을 투여받으면서 추적관찰 중이며 자궁과 유방발달이 상당히 진행되었고 결혼 후에는 난자공여로 임신을 고려 중이다.

고 찰

고환결정인자에 의한 생식선의 결정 후 남성 성분화 과정에는 testosterone 과 뮬러관 억제물질(Mullerian inhibiting substance : MIS)이 관여한다. 고환과 난소의 첫번째 형태학적 차이는 뮬러관 억제물질을 분비하는 Sertoli 세포로 구성된 고환삭(testicular cord)의 발달이다(Koopman et al., 1990). 뮬러관 억제물질은 여성에서 난관, 자궁, 자궁경부, 그리고 질상부 1/3 을 형성하는 뮬러관을 퇴화시킨다(Behringer, 1994). 뮬러관 억제물질은 두개의 동일한 부단위(subunit)로 구성된 140 – kDa 의 당단백질(glycoprotein)로 변형성장인자 β(transforming growth factor β : TGF - β)군의 한 종류이다(Lee and Donahoe, 1993).

고환삭 형성직후 고환의 결체조직에서 Leydig 세포가 생기는데 여기에서는 testosterone 이 분비된다(Wilson et al., 1981). Testosterone 은 cholesterol 로부터 P450scc(cholesterol 부측쇄 분리효소), 3β - hydroxysteroid dehydrogenase(3β - HSD), P450c17(17α - hydroxylase / 17, 20 – lyase), 그리고 17β - hydroxysteroid dehydrogenase(17β - HSD)등의 효소를 거쳐 생성된다(Miller, 1988). Testosterone 은 울프관에 작용하여 부고환, 정관, 그리고 정낭같은 남성의 내성기 형성에 관여한다(Siiteri and Wilson, 1974). 남성 외성기의 남성화, 요도, 그리고 전립선 발달에는 더 강력한 남성호르몬인 dihydrotestosterone 이 필요하다(George et al., 1991). Testosterone 은 5α - reductase 에 의하여 dihydrotestosterone 으로 전환되는데 여기에는 각각 다른 조직에 분포되어 있는 2 개의 동위효소(isoenzyme)가 있다. 5α - reductase 2 형은 태아의 성기피부, 성인의 모낭, 대뇌피질, 간, 전립선, 정낭, 부고환, 그리고 지방세포를 포함한 많은 남성호르몬 표적조직에서 발견된다(Thigpen et al., 1993 ; Silver et al., 1994 ; Eicheler et al., 1994). 1 형 동위효소는 신생아의 피부와 두피에서 일시적으로 표현되며 사춘기 이후에 피부와 간에서 발현된다(Thigpen et al., 1993). 5α - reductase 유전자의 발현은 dihydrotestosterone 에 의하여 상승적으로 조절되어 dihydrotestosterone 이 매우 증가하게 된다(George et al., 1991). Testosterone 과 dihydrotestosterone 은 남성호르몬 수용체(androgen receptor)에 동시에 결합하지만 dihydrotestosterone 이 더 강하게 결합하고 해리가 느리다(Wilbert et al., 1983 ; Zhou et al., 1995).

성기결절(genital tubercle), 성기주름(genital fold), 성기팽화(genital

swelling)는 남성과 여성에서 외성기를 형성한다. 남자에서 요도주름(urethral fold)이 결합되어 길어지면 요도와 음경간(penile shaft)이 생기고 성기팽화가 결합되면 음낭이 된다(Wilson et al., 1993). 남자와 여자배아는 동일한 남성호르몬 수용체를 가지고 있는데 다만 남성호르몬의 양에서 차이가 있다. 그러므로 여자태아에서 고농도의 남성호르몬에 노출되면 남성화가 일어난다. 이것은 선천성 부신증식증(congenital adrenal hyperplasia : CAH)에서 볼 수 있는데 이 경우에서는 21 – hydroxylase 효소가 부족하여 남성호르몬이 과다생산되고 여자태아에서 외성기의 남성화가 일어난다(New, 1994).

성반전 남성(sex - reversed male)과 Y 염색체의 결실과 전좌를 동반한 여성에서 고환결정인자가 발견되었다. 이것은 Y 염색체 단완의 종말체(telomere)에서 가성 상염색체 부위(pseudoautosomal region) 가까이에 위치해 있으며 SRY 유전자를 포함하고 있다. 생쥐를 대상으로 한 실험에서 SRY 유전자가 고환결정인자라는 것이 밝혀졌다(Koopman et al., 1990). 형질변환 동물에서의 실험결과 SRY 유전자가 남성을 결정하는 유일한 남성 특이성 유전자라는 것이 확인되었다. Sry 유전자를 포함한 14kb 의 Y 염색체를 가지고 있는 XX 생쥐에서 고환이 발달하고 Sertoli 세포와 Leydig 세포가 분화하며 정상적인 남성에서 나오는 고환호르몬이 분비되었다(Koopman et al., 1991). Sry 유전자를 가진 형질변환 XX 생쥐는 남성 외성기와 내성기를 가지고 있으며 정상적인 남성의 교배양식을 보인다. 그렇지만 이 생쥐는 임신이 불가능한데 이것은 SRY 유전자를 가진 성반전 남성에서도 똑같이 적용된다. 아마도 이것은 Y 염색체에 위치한 다른 유전자가 정상적인 정원세포(spermatogonia) 발달에 필요하기 때문일 것이다(Koopman et al., 1991). 염색체가 XY 인 여성의 10 – 15 %에서 SRY 유전자의 돌연변이가 발견된다(Jager et al., 1990 ; Affara et al., 1993).

SRY 유전자는 HMG(high mobility group) box 라는 고가동성집단 단백질에 상응하는 DNA 결합부위를 해독한다. 여기에 상응하는 방대한 유전자 집단이 발견되었는데 이것을 SRY HMG box 에 대한 SOX 유전자라고 한다. 뮬러관 억제물질은 촉진체(promoter)에 SRY 유전자를 인식할 수 있는 기능이 있고 SRY 유전자는 시험관내에서 이 배열에 결합한다(Haqq et al., 1993). 그렇지만 시험관내에서의 결합이 반드시 생체내에서의 조절과 일치하는 것은 아니다. SRY 유전자의 표현이 시작되는 시기와 뮬러관 억제물질의 활성시기 사이의 차이는 뮬러관 억제물질이 SRY 유전자에 의하여 직접적으로 조절되지

않고 중간인자를 통하여 활성이 일어난다는 것을 의미한다. SRY 유전자는 남성태아의 생식선 융선으로부터 유래된 세포주에서 발현되었을 때 뮬러관 억제물질 촉진체의 전사(transcription)를 활성화시킬 수 있지만 SRY 유전자에서 돌연변이가 생기면 뮬러관 억제물질의 활성을 차단하지 않는다(Haqq et al., 1994).

대부분의 XY 여성들에서는 SRY 유전자의 돌연변이가 발견되지 않는다(McElreavey et al., 1993 ; Tsutsumi et al., 1994). 이것은 SRY 유전자의 표적유전자 혹은 활성화 유전자에 돌연변이가 생기면 성반전이 일어날 수 있다는 것을 의미한다. SRY 유전자를 정확하게 표현하는데 필요한 생식선의 환경을 제공해야 하고 SRY 유전자가 genome 에 존재하면 그것은 적절한 시기에 활성화되어야 한다. 마찬가지로 SRY 유전자의 하류에 존재하는 유전자는 적절한 고환조직을 만들기 위하여 정확하게 작용하여야 한다. 남성의 성결정에서 첫번째로 작용하는 SRY 유전자가 복제된 이후 다음 경로도 빠른 시일내에 발견될 것이라 기대되었다. 그렇지만 SRY 유전자 결합의 특이성 결여로 인하여 어떤 유전자가 SRY 유전자에 의하여 활성화되는지 분명하지 않다. 그리하여 성반전이 일어나는 임상적인 증후군들을 초래하는 유전자를 규명하는 작업이 성결정에 중요한 다른 인자를 결정하기 위하여 사용되었다. 지금까지 부분적 혹은 완전한 성반전과 관련된 많은 임상적인 질환과 비정상적인 유전자들이 발견되었다.

Swyer 증후군은 남성 생식선 형성과정의 초기단계에서 이상이 생긴 것이다. 옛날에는 이 질환이 생식세포가 생식선 융선으로 이동하지 못해서 발생한 것으로 추정하였다. 최근의 연구에서 고환분화에 관련된 유전자에 돌연변이가 생긴다는 사실이 밝혀졌다. Swyer 증후군을 가진 여성의 약 15 %가 SRY 유전자의 돌연변이를 가지고 있다. 어떠한 이상이 있든간에 46,XY 생식세포가 적절히 고환분화에 작용하지 못했기 때문에 이 질환이 발생한다. 흔적 생식선(streak gonad)은 남아 있으며 뮬러관 억제물질과 남성호르몬 생성이 없기 때문에 정상적인 뮬러관과 정상여성의 외성기가 존재한다.

Swyer 증후군은 대부분 사춘기 지연으로 인하여 발견된다. 이 여성들은 다른 신체적인 소견은 정상을 보인다. 또 이들은 Y 염색체에 존재하리라 추정되는 신장조절 유전자 때문에 대부분 동료들보다 키가 크다. 또한 성스테로이드 생성이 없기 때문에 사춘기시에 골단(epiphysis)이 오랫동안 열려있다. 성선자극호르몬은 상승해 있으며 염색체 분석상 46,XY를 보인다. 이 여성들은 25 – 35 %에서 종양발생의 위험성이 있다. 드물게 이런 생식세포 종양들은 스테로이드를 생

성하여 estrogen 혹은 testosterone 을 생산할 수도 있다. 이런 경우는 Swyer 증후군에서 뿐만 아니라 45,X / 46,XY 생식선 이상발생(gonadal dysgenesis)에서도 보고되었다. 그러므로 이러한 환자들은 사춘기때 남성화 혹은 여성화를 보인다. 진단이 내려지면 곧 생식선 절제를 시행해야 한다.

결론적으로 숨어있는 Y 염색체의 분절은 찾아내는데 있어서 Y 염색체에 특이한 DNA 소식자(probe)의 역할은 아직 실험적인 단계에 머물러 있다. 앞으로 여러가지 분자유전학적인 방법을 이용하여 고환결정, 정자형성, 그리고 악성 생식선 종양에 관여하는 모든 유전자를 밝혀야 할 것이다.

결 론

저자들은 원발성 무월경 환자에서 말초혈액 뿐만 아니라 생식선에서도 SRY 유전자가 양성을 보인 Swyer 증후군 1 례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

Affara NA, Chalmers IJ, Ferguson – Smith MA : Analysis of the SRY gene in 22 sex – reversed XY females identifies 4 new point mutations in the conserved DNA binding domain. Hum Mol Genet 1993, 2, 785 – 789.

Behringer RR : The in vivo roles of Mullerian – inhibiting substance. Curr Top Develop Biol 1994, 29, 171 – 187.

Eicheler W, Tuohimaa P, Vilja P, Adermann K, Forssmann WG, Aumuller G : Immunocytochemical localization of human 5α - reductase 2 with polyclonal antibodies in androgen target and non – target human tissues. J Histochem Cytochem 1994, 42, 667 – 675.

George FW, Russell DW, Wilson JD : Feed – forward control of prostate growth : Dihydrotestosterone induces expression of its own biosynthesis enzyme, steroid 5α - reductase. Proc Natl Acad Sci USA 1991, 88, 8044 – 8047.

Haqq CM, King CY, Donahoe PK, Weiss MA : SRY recognizes conserved DNA sites in sex – specific promoters. Proc Natl Acad Sci USA 1993, 90, 1097 – 1101.

Haqq CM< King CY, Ukiyama E, Falsafi S, Haqq TN, Donahoe PK, Weiss MA : Molecular basis of mammalian determination : activation of Mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. Science 1994, 266, 1494 – 1500.

Jager RJ, Anvret M, Hall K, Scherer G : A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis determining gene SRY. Nature 1990, 348, 452 – 454.

Koopman P, Munsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell – Badge R : Expression of a candidate sex – determining gene during mouse testis differentiation. Nature 1990, 348, 450 – 452.

Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell – Badge R : Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. Nature 1991, 351, 117 – 121.

Lee MM, Donahoe PK : Mullerian inhibiting substance : a gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev 1993, 14, 152 – 164.

McElreavey K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M : A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination : SRY represses a negative regulator of male development. Proc Natl Acad Sci USA 1993, 90, 3368 – 3372.

Miller WL : Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev 1988, 9, 295 – 318.

New MI : 21 – hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Ster Biochem Mol Biol 1994, 48, 15 – 22.

Siiteri PK, Wilson JD : Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrinol Metab 1974, 38, 113 – 125.

Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, Guileyardo JM, McConnell JD, Russell DW : Cell type specific expression of steroid 5α - reductase 2. J Urol 1994, 152, 438 – 442.

Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW : Tissue distribution and ontogeny of steroid 5α - reductase isoenzyme expression. J Clin Invest 1993, 92,

903 – 910.

Tsutsumi O, Iida T, Taketani Y, Sugase M, Nakahori Y, Nakagome Y : Intact sex determining region Y(SRY) in a patient with XY pure gonadal dysgenesis and a twin brother. Endocr J 1994, 41, 281 - 285.

Wilbert DM, Griffin JE, Wilson JD : Characterization of the cytosol androgen receptor of the human prostate. J Clin Endocrinol Metab 1983, 56, 113 - 120.

Wilson JD, George FW, Griffin JE : The hormonal control of sexual development. Science 1981, 211, 1278 – 1284.

Wilson JD, Griffin JE, Russell DW : Steroid 5α - reductase 2 deficiency. Endocr Rev 1993, 14, 577 – 593.

Zhou ZX, Lane MV, Kemppainen JA, French FS, Wilson EM : Specificity of ligand – dependent androgen receptor stabilization : receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. Mol Endocrinol 1995, 9, 208 – 218.