

조기난소부전의 유전학

동국대학교 일산병원 산부인과¹, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실²

윤 상 호¹ · 최 영 민^{2*}

Genetics of Premature Ovarian Failure

Sang Ho Yoon¹, Young Min Choi^{2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguk University International Hospital,

²Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University

[Korean. J. Reprod. Med. 2007; 34(4): 229-238.]

조기난소부전 (Premature Ovarian Failure; POF)은 40세 이전에 성선자극호르몬의 상승과 함께 무월경, 저에스트로겐 증상 등의 임상 증상이 나타나는 증후군으로 그 발생빈도는 가임기 여성의 1% 정도를 차지한다고 알려져 있다.^{1,2} 이환된 여성은 심리적 충격뿐 아니라 생식능력에 심각한 장애를 겪게 되어 불임 상황에 처하게 되고 골다공증 예방을 위해 장기간의 호르몬치료가 필요하게 된다.³ 또한 동일연령의 여성들보다 사망률이 거의 2배 증가한다는 보고도 있다.⁴

POF의 원인으로 염색체 및 유전적 이상, 자가면역질환, 대사성 이상, 방사선 및 항암치료 등이 있으나, 2/3 이상에서 그 원인을 규명할 수 없고 이러한 상태는 특발성 (idiopathic)으로 불린다.^{5,6} POF의 병인에 관련된 여러 유전학적 기전에는 감소된 유전자 용량, 감수분열을 방해하는 비특이적인 염색체 효과 등이 있는데, 이들은 원시난포 보유고의 감소, 세포사멸 (apoptosis)을 통한 난포의 퇴화증가

혹은 난포성장의 실패를 통해서 난소기능부전을 야기할 수 있다. Idiopathic POF에서 난자세포사멸에 영향을 미치는 아직 알려지지 않은 기전이 있을 것으로 추측되는데, 이는 출생 시 난소에 난자 부여의 감소 혹은 가속된 난자퇴화 (atresia)로 이어질 것으로 예상된다.⁷ 가족성 POF에 대한 연구에서 발병원인으로 유전학적 이상이 지적되었고,⁵ 최근의 분자유전학적 연구방법의 발전으로 X-염색체뿐 아니라 많은 연구에서 상염색체 유전학적 결손이 보고되고 있다 (Table 1).⁸ 따라서 본문에서는 지금까지 보고된 POF의 유전학적 원인 및 후보유전자들에 대한 연구결과들을 알아보하고자 한다.

1. Familial POF

가족성 POF의 대략적인 발생률은 4% 정도로 낮게 알려져 있다. 이환된 가족의 가계도 조사는 상염색체 우성 성-제한 유전 (autosomal dominant sex-limited transmission) 혹은 불완전한 투과 (incomplete penetrance)를 가진 X-염색체 유전의 양상을 보여준다.⁹ 또한 Idiopathic POF를 보이는 30 가족의 자매에 대한 연구에서 나타난 여성 선호현상은 X-염색체 결손이 난소부전의 주요원인으로 유전됨을 시

주관책임자: 최영민, 우) 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실
Tel: (02) 2072-2385, Fax: (02) 762-3599
e-mail: ymchoi@snu.ac.kr

*This study was supported by a grant (01-PJ10-PG6-01GN13-0002) from the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.

Table 1. Genes implicated in POF

Categories	Chromosome	Gene	Gene locus
Mutations identified	X chromosome genes	<i>FMR1</i>	Xq27.3
		<i>FMR2</i>	Xq28
		<i>BMP15</i>	Xp11.2
	Autosomal genes	<i>FOXL2</i>	3q22-q23
		<i>FSHR</i>	2p21-p16
		<i>LH receptor</i>	2p21
		<i>FSH beta variant</i>	11p13
		<i>LH beta</i>	19q13.32
		<i>Inhibin A</i>	2q33-q36
		<i>GALT</i>	9p13
Candidate genes	Autosomal genes	<i>AIRE</i>	21q22.3
		<i>EIF2B2, -4, and -5</i>	14q24.3, 2p23.3, 3q27
		<i>NOGGIN</i>	17q22
		<i>POLG</i>	15q25
		<i>DIAPH2</i>	Xq22
		<i>DFFRX</i>	Xp11.4
	X chromosome genes	<i>XPNPEP2</i>	Xq25
		<i>ZFX</i>	Xp22.3-p21.3
		<i>FSHPRH1</i>	Xq22
		<i>XIST</i>	Xq13.2
Autosomal genes	<i>WT1</i>	11p13	
	<i>ATM</i>	11q22.3	
Mutations not identified	X chromosome genes	<i>AT2</i>	Xq22-q23
		<i>c-kit</i>	4q12
	Autosomal genes	<i>SOX3</i>	Xq26-q27
		<i>MIS</i>	19p13.3-13.2

사한다.¹⁰ 적절한 가족력에 대한 조사는 가족성과 산발성 (sporadic) POF를 구별할 수 있다. 가족성 경향에 대한 조기진단은 POF 및 폐경에 대한 예측을 할 수 있어서 임신에 대한 시기 적절한 계획을 통해 자녀에 대한 생식계획에 도움을 받을 수 있다.¹¹

2. X-chromosome Defects

POF에서 X-염색체 이상은 Turner's syndrome 혹은 trisomy X 같은 수적 (numerical) 이상에서부터 deletion, isochromosome, balanced X-autosome translocation 같은 부분결손까지 다양하게 보고되고 있다.

1) X-monosomy

Turner's syndrome에서처럼 한 개의 X-염색체가 완전히 혹은 거의 완전히 없는 경우 난소부전에 빠질 수 있는데, 일차성 무월경, 저 신장 그리고 특징적인 표현형을 나타낸다. 남성과 여성 사이의 X-연관 유전자 용량을 보상하기 위해 여성의 각 세포에서는 한 개의 X-염색체가 불활성화 되는데,¹² 몇 개의 X-연관 유전자들은 이러한 불활성화 과정을 벗어나고 이들은 X-염색체 기능 유지에 필수적인 것으로 알려져 있다.¹³ 따라서 2개의 기능적인 X-염색체는 정상 난소기능 유지에 필수적이다. 단지 한 개의 X-염색체만 있는 Turner's syndrome에서는 출생과 동시에 난포들은 퇴화되기 시작하는데, 이는 난자 형성에 두 개의 대립형질 (allele)이 모두 필요한 여러 필수 유전자들의 2배수의 용량이 부족하기 때문으로 생각된다. 대략 80% 정도에서 부계 연관 X-염색체가 소실되는 것으로 보고된다.¹⁴ 또한 POF에서 비대칭 X-염색체 불활성화 (skewed X-inactivation)양상에 관한 국내연구에서 정상 대조군과 의미 있는 차이가 없음이 발견되어 skewed X-inactivation은 POF와 관련이 없음이 주장되었다 (윤 등, *In press*). Zinn 등은 조기난소부전을 포함한 Turner's syndrome의 특성과 관련된 genotype/phenotype 연구에서 Xp11.2-p22.1 부위로 mapping하였다.¹³

2) Trisomy X

1/900 정도의 발생률을 나타내는 X-trisomy는 일반적으로 생식능력 (fertility)에 영향을 주지 않는 것으로 생각되지만, hypergonadotropic POF와의 관련성이 보고된 적이 있다.¹⁵ 또한 POF에서 Trisomy-X의 상대적인 유병률은 아직 정확히 알려져 있지 않지만 한 연구에서 2/52 (3.8%)로 보고된 바 있고,¹⁶ 작용기전은 Klinefelter syndrome에서와 유사할 것으로 생각된다.

3) Mosaicism

45X/46XX, 45X/47XXX: 이들은 monosomy X와 유사하게 POF와 표현형 이상을 나타내지만, 이들 중 약 12%는 정상적으로 생리를 한다고 보고된다.¹⁷

4) Deletions

POF와 연관된 X-염색체 결손 (deletion)은 전좌 (translocation)보다 더 흔하다. Deletion된 X-염색체는 필연적으로 정상 X-염색체에 unpaired, isodicentric 부분을 남기고, 아마도 이 부분이 pairing을 방해하여 난자의 퇴화 (atresia)로 이어지는 것으로 생각되고 있다. Deletion은 흔하게 X-염색체의 단완 (Xp)에서 일어나는데 반해, POF를 나타내는 deletion들은 훨씬 먼 Xq13-25 영역에서 일어난다고 알려져 있다.¹⁸ Xp11에서 deletion이 있으면 50%는 일차성 무월경, 50%는 이차성 무월경을 나타내고, Xq13에서의 deletion은 일반적으로 거의 대부분 일차성 무월경을 나타낸다고 알려져 있다. 하지만 POF 중요 연관 부분인 Xq21 전체가 제거되는 large deletion에서 난소부전과 관련이 없다는 보고가 있어 그 연관성은 불완전하다고 할 수 있다.¹⁹

5) Translocations

상염색체 균형전좌 (balanced translocation)와는 달리 balanced X/autosome translocation에서는 종종 POF가 일어난다.²⁰ 정상적인 난소기능 유지를 위한 "critical region"이 Xq13-q26 영역으로 제안되었는데,²⁰ 여기에서 가장 흔하게 결손되는 2개의 중요 부위가 POF1,²¹ Xq26-qter과 POF2,²² Xq13.3-Xq21.1로 정의되었다. 이 영역들의 염색체 변화는 구조적 이상에 민감하고, 결과적으로 unpaired chromosome은 감수분열 시에 이상을 일으켜 난자 세포사멸을 일으킨다고 제안되었다. POF1 영역의 distal deletion은 24~39세의 POF와 관련이 있고,²¹ POF2 영역의 translocation은 보다 이른 나이인 16~21세의 POF와 관련이 있다고 보고되었다.²² Sala 등은 난소의 발달 및 난자 형성에 단일 유전자가 관련이 있다고

보다는 여러 개의 유전자가 중요영역에 존재하고 이 부위가 balanced translocation에 의해 영향을 받을 수 있다고 제안하였다.²³

3. POF Genes on the X-chromosomes

POF는 여러 유전자들의 돌연변이 (mutation)로부터 야기될 수 있다고 추측되었는데 이러한 변이들은 POF 환자의 10% 미만에서 확인되었다.²⁴ 그러나 이 유전자들의 많은 부분에서 기능이 알려져 있지 않아서 아직 어느 것도 POF의 유전적 표지라고 받아들여지고 있지는 않다.

1) FMR1

FMR1 유전자는 Xq POF 중요부위를 벗어나 Xq27.3 부위에 위치한다. 이 유전자의 변이는 5' 영역의 CGG trinucleotide repeat의 확장으로 이어지고 repeats number에 따라 4가지 대립형질이 확인되어 있다: Normal (6~40), grey-zone (41~60), permuted (61~200), fully mutated (>200). Full mutation은 유전적 정신지체의 가장 흔한 형태인 fragile X mental retardation syndrome과 관련이 있다. *FMR1* trinucleotide premutation carrier 상태와 POF가 관련이 있다는 보고가 있지만 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다.²⁵ 또한 fragile X 가족의 760명 여성을 대상으로 한 조기폐경을 조사한 국제협력 연구에서 395 premutation carrier에서 16%가 40세 전에 폐경이 왔고, 반면에 full mutation carrier에서는 238명 중에 0명, 그리고 대조군에서는 237명 중에 1명 (0.4%)에서 조기폐경이 발생하였다고 보고하였다.²⁶ *FRAXA* premutation의 빈도는 sporadic 혹은 familial 상황에 따라서 다양하게 보고되고 있는데, 국내 연구에서는 idiopathic POF 환자 83명에서 *FRAXA* premutation이 3명 (3.6%)에서 발견되었다는 보고가 있었고,²⁷ 외국연구에서 일반 발생률인 1:590에 비해 familial POF에서는 13%, sporadic POF에서는 3%에서 보고되었다.²⁸ 실용적인 측면에서 familial POF에서 *FRAXA* premutation은 유전상담과 Fragile X

syndrome의 유전을 막기 위해 조사할 가치가 있다.

2) Fragile site, folic acid type, rare (FRAXE)/ fragile site mental retardation 2 gene (FMR2)

Fragile X syndrome의 세포유전학적 변화는 있지만 *FMR1*-mutation 음성인 환자들에서 *FRAXE*로 명명된 fragility의 두 번째 영역이 확인되었다. Xq28 영역에서 *FRAXA* 부위로부터 150~160 kb 원위부에 위치하고 folate에 민감한 결로 발견되었다. *FRAXE* locus에서 11 repeats 보다 작은 대립형질들의 과다가 POF 환자들에서 확인되었는데 이어진 연구에서 *FMR2*의 미세결손 (microdeletion)이 POF의 의미 있는 원인일 수 있으며 1.5%에서 발견된다고 보고되었다.²⁹

3) Bone morphogenetic protein 15 gene, BMP15 (GDF-9B)

*BMP*는 TGF- β superfamily에 속하는 세포 외 신호전달 단백질로서 growth/differentiation factor (GDF)를 포함한다. *BMP15*는 난포형성과 과립막세포 (granulosa cell) 성장을 자극하는 oocyte-specific GDF이고 초기 난포형성기에 난자에서 발현된다.³⁰ *BMP15* 유전자는 Xp POF critical region의 Xp11.2 부위에 위치한다.³¹ Di Pasquale 등은 원발성 무월경으로 POF로 진단된 두 자매에서 *BMP15* 유전자의 heterozygous mutation, 즉 base pair 704 부위의 A-G transition 변이를 보고하였는데 이는 tyr235-to-cys (Y235C) amino acid substitution으로 귀결된다.³²

4. Autosomal Involvement in POF

1) Autosomal translocations

POF에서 autosomal translocation은 흔하지 않고 대부분 X/autosome balanced translocation이 보고되어 있다.

2) Autosomal genes

POF는 상염색체 유전자를 포함한 여러 질환들

에서 보고되어 있다.

3) Blepharophimosis-ptosis-epicanthus in-versus syndrome (BPES)

BPES는 상염색체 우성 유전질환으로 복합적인 눈꺼풀 기형으로 특징지어진다. POF와 연관된 type I과 POF와 관련이 없는 type II 두 가지 형태가 있는데 3q22-q23에 위치한다.³³ Crisponi 등은 BPES type I, II 모두에서 변이가 있는 putative forkhead transcription factor gene인 *FOXL2*를 복제하였다.³⁴ *FOXL2*는 주로 성인 난소에서 발현되고 그에 상응하는 유전자는 주된 변이가 난소의 유지와 분화에 의미 있는 영향을 끼치는 인간 상염색체 유전자이다. 최근에 135개의 intragenic mutation과 variants를 포함하는 human *FOXL2* mutation database가 발견되었다.³⁵ *FOXL2* variant가 non-syndromic POF와 관련이 있다는 보고가 있었지만,²⁴ 다른 연구들에서 *FOXL2* 변이는 관련이 없다는 보고들이 있어서 아직 이에 대해서는 추가의 연구가 필요하다.^{36,37}

4) FSH receptor (FSHR)

FSH는 난포형성기 동안에 난소에서 난포의 동원과 발달에 중요한 역할을 하는데 *FSHR* 유전자는 2p21-p16에 위치한다. Aittomaki 등은 핀란드내 POF 환자의 약 42%에서 *FSHR* 유전자의 exon 7 부위내 C566T 변이가 관찰되었다고 보고하였으나,³⁸ 이후 여러 인종이 혼합되어 있는 북미대륙 연구에서는 *FSHR* 유전자변이가 드물다는 보고들이 있어 아직 논란이 있다.^{39,40} 또한 정상 핵형을 가진 POF를 통한 국내 연구에서도 *FSHR* 유전자의 C566T 변이는 드물다고 보고되었다.⁴¹

5) LH receptor

LH receptor는 2p21에 위치하는데, LH receptor 유전자의 1660 위치에서 thymidine의 cytosine으로의 치환이 무월경과 난소의 LH에 대한 저항을 나타낸다는 보고가 있다.⁴²

6) FSH beta-subunit variant

FSH β subunit을 encoding하는 유전자 (11p13에 위치)의 변이가 원발성 무월경과 불임을 초래할 수 있다는 보고가 있었으나,⁴³ 이후 다른 연구들에서는 변이가 관찰되지 않았다.⁴⁴

7) LH beta-subunit variant

Takahashi 등은 mutant beta subunit을 가진 variant LH의 유병률이 POF에서 18.4%, 대조군에서 8.5%로 증가된다고 보고하였다.⁴⁵

8) Inhibins

Inhibin은 FSH의 분비와 합성을 억제하는 생식선 호르몬으로 POF의 강력한 원인 유전자 후보로 생각되어 왔다. 초기 난포기에 낮은 Inhibin B와 높은 FSH 농도는 생식력의 노화와 관련이 있으며 난소 저장고의 감소와도 관련이 있다고 알려져 있다. INH alpha 유전자의 한 변이가 (G769A) POF와 관련이 있다고 보고되었으나,⁴⁶ 그 유병률은 인구집단 별로 0~11%로 다양하게 보고되고 있는데 같은 돌연변이에 대한 국내연구에서도 돌연변이가 전혀 관찰되지 않았다.⁴⁷

9) GALT gene

GALT 유전자는 염색체 9p13에 위치하고, GALT 대사의 이상은 galactosemia로 이어지는 상염색체 열성 유전질환이다. Galactosemia가 있는 여성의 60~70%에서 POF가 보고되었다.⁴⁸ Galactosemia에 의해 야기된 원시난포의 초기 숫자 감소와, 태생기의 galactose에 의한 난포의 손상 그리고 결손된 gonadotrophin 기능은 POF를 야기하는 기전으로 이해된다.

10) AIRE gene

Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)와 관련 있는 *AIRE* 유전자의 돌연변이는 난소부전으로 이어질 수 있다. *AIRE*

유전자는 염색체 21q22.3에 위치한다. APECED를 가진 72명의 환자에 대한 연구에서 12세 이상 환자들의 60%에서 성선기능저하증이 존재함이 보고되었다.⁴⁹

11) Noggin mutation

Noggin을 encoding하는 17q22에 있는 *NOG* 유전자의 haplo-insufficiency는, proximal interphalagial 관절의 ankylosis, carpal, tarsal bone의 fusion, brachydactyly, conductive deafness를 특징으로 하는 상염색체 우성질환인 proximal symphalangism (*SYM1*)으로 이어진다. *NOG*는 난소에서 표현되는데 난소기능에 중요한 역할을 하는 BMPs의 길항제로 작용한다. Kosaki 등은 *NOG* 돌연변이 (mutation)를 가진 *SYM1*에서 POF 발생을 보고하였는데, *NOG* 돌연변이는 다른 유전적/환경적 요인에 의해 POF의 가능성이 높아진 경우에 BMPs의 기능을 방해하여 POF의 감수성을 높인다고 보고하였다.⁵⁰

5. Syndromic Associations

Cheng 등은 난소부전을 포함하여 여러 전신질환과 연관된 bilateral corneal anesthesia를 보이는 두 자매를 보고하였다.⁵¹ 또한 POF 여성들은 보다 더 안구표면 손상과 안구 건조증을 나타낸다는 보고가 있었다.⁵²

6. Candidate Genes for POF

생식기능에 관련된 부분을 encoding하는 어떤 유전자도 후보유전자가 될 수 있으나 여기에서는 과거에 거론되었던 candidate POF 유전자들을 선별하여 고찰해 보고자 한다.

1) Diaphanous 2 Drosophila homologue (DIAPH2)

Bione 등은 balanced X; 12 translocation, t(X;12) (q21; p1.3)과 관련된 POF 가족에서 *DIAPH2* 유전

자가 붕괴됨을 증명하였다.⁵³ DIA 단백질은 발달 초기단계에 필요한 cytokine들과 actin-mediated morphogenetic process에 영향을 끼친다. 따라서 이 유전자의 돌연변이 대립형질은 생식세포 발생에 영향을 끼칠 수 있고 불임에 이를 수 있다. DIA는 난자형성 (oogenesis)에 관련되어 있고 난포형성에 이르는 세포분화에 영향을 끼치는 것으로 제안된다.

2) Drosophila fat facets released X-linked gene (DFFRX)

*USP9X*로도 알려진 이 유전자는 Xp11.4에 위치하고, protein conjugate로부터 ubiquitin을 제거하는 효소를 encoding하여 그것들을 proteosomal degradation으로부터 보호하는 역할을 한다. *USP9X*는 어디에서나 발현되며 Y homologue를 가지고 있고 X 염색체 불활성화 (inactivation)로부터 벗어나게 한다. *USP9X*의 돌연변이는 보고된 바 없지만, 무정자증 남성에서 *USP9Y*와 밀접하게 연관된 deletion과 point mutation이 보고된 바 있다.⁵⁴

3) X-propyl aminopeptidase 2 (XPNPEP2) gene

이 유전자는 bradykinin과 cytokine 등에서 발견되는 N-terminal Xaa-Pro band를 가수분해하는 X-linked aminopeptidase P 효소를 encoding하며 Xq25 영역에 위치한다. *XPNPEP2* 유전자는 이차성 무월경과 관련된 balanced X-autosome translocation에 의해 붕괴됨이 보고되어 POF의 후보유전자로 생각된다.⁵⁵

4) X-linked zinc finger gene (ZFX)

*ZFX*는 *ZFY*의 homologue로서 아직 기능이 알려지지 않은 zinc finger transcription factor를 encoding하고 POF의 critical region인 Xp22.2-p21.3 영역에 위치한다. *ZFY*는 Y 염색체에 있는 testis determining factor의 후보유전자다. *ZFX*는 X-inactivation에서 벗어나며 따라서 여기에 mutation이나 deletion이 생기면 haploinsufficiency가 생긴다. *ZFX* mutant mice에서 생식세포의 감소가 관찰되어 POF 발생에 역할

이 있을 것으로 예상된다.⁵⁶

5) X inactivation-specific transcript (XIST)

*XIST*는 불활성화된 X 염색체에서만 독점적으로 발현되는 유전자로서 Xq13.2 band의 X inactivation center에 위치하고 X 염색체 불활성화에 복잡하게 연관이 되어 있을 것으로 생각된다.⁵⁷ Human *XIST*의 돌연변이는 비대칭 (skewed) 불활성화 양상을 야기할 수 있고 이는 난소 발달에 필수적인 유전자의 haploinsufficiency를 야기시켜 POF가 나타날 수 있다.

6) Wilms tumor 1 gene (WT1)

Transcriptional factor인 WT1은 발달 초기단계의 난포들에서 높은 농도로 발현되는데, WT1의 과다 발현은 Inhibin-alpha 유전자의 promoter 활동을 억제하기 때문에 발달 초기단계의 난포 유지에 아주 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 염색체 11p13 부위에 위치하고, 이 유전자 또한 POF의 후보유전자로 제안되었다.⁵⁸

7) Ataxia telangiectasia

불임은 유전성 질환인 ataxia telangiectasia에서 흔한 현상이다. *ATM* 유전자는 염색체 11q22.3 부위에 위치하고 DNA 대사와 세포주기 checkpoint 조절에 관련된 kinase의 구성원이다. *ATM* 유전자 산물은 감수분열, 신체조직의 정상성장, 면역발달, 종양 억제 등 여러 다양한 영역에서 필수적인 역할을 담당한다. *ATM* 결핍 생쥐에서 성숙한 생식자의 완전한 부재로 인한 불임이 보고되었다.⁵⁹

7. Negative Studies

여기에서는 기존에 돌연변이 연구들을 통해서 음성 결과가 나왔던 후보유전자들을 고찰해 보고자 한다.

1) Angiotensin II type 2 (AT2) receptor genes

AT2 수용체는 어떤 병리적 상황에서 발현되는데, 심근경색이나 심 비대 같은 질환의 발생에 관련이 있다고 제안되어 왔다. 쥐 실험에서 퇴화된 난포의 과립막세포에서 *AT2* 수용체가 높게 발현이 되어서 POF와의 연관성이 연구되었으나, POF에 이환된 자매의 *AT2* 수용체의 전체 서열분석에서 어떤 변화도 발견되지 않았다.⁶⁰

2) c-kit gene

생쥐에 대한 연구에서 transmembrane tyrosine kinase receptor인 *c-kit*이 생식세포 발달에 중요한 역할을 한다는 것이 발견되었다. 염색체 4q12에 위치하는 human *kit* gene의 돌연변이는 피부얼룩증 (Piebaldism)의 원인으로 확인되었다. 그러나 이후 POF에 대한 연구에서 *kit* gene의 돌연변이는 46XX spontaneous POF의 흔한 원인이 아니라는 보고가 발표되었다.⁶¹

3) SRY related HMG-box (SOX) 3 gene

SRY (sex determining region Y)와 *SOX3*의 가까운 유사성은 각자 생식선 발달에 책임이 있는 것으로 제안되어 왔다: *SRY*-고환, *SOX3*-난소. Xq26-q27에 위치하는 *SOX3* 유전자의 deletion이 severe mental retardation, small testis, lower limb skeletal defects syndrome을 나타내는 남성에서 발견되었다. 그러나 164명의 POF 여성에 대한 연구에서 이 유전자의 어떤 돌연변이도 발견되지 않았다 (Conway, unpublished).

4) Müllerian-inhibiting substance (MIS) gene

*MIS*는 남성 성 발달에 있어 Müllerian duct 퇴화를 유도하고 쥐 실험에서 난자 감수분열을 억제하는 것으로 알려진 고탄호르몬이다. 생쥐실험에서 *MIS* null female에서 조기 생식기능의 퇴화를 보여, *MIS* gene과 *MIS* receptor type II gene이 POF의 후보 유전자로 조사되었으나 direct sequencing결과 어떤

돌연변이도 발견되지 않았다.⁶²

Conclusions

조기난소부전은 커다란 심리적, 육체적 후유증을 남기는 중요한 질환으로, 그 원인기전을 발견하고 이를 통한 근본적인 치료가 시행된다면 수 많은 환자들과 그 가족들에게 큰 기쁨과 행복을 가져다 줄 수 있다. 따라서 대부분의 POF에서 원인을 찾을 수가 없는 경우가 많지만 X 염색체와 상염색체를 포함한 유전학적 이상에 대해 많은 연구가 활발히 진행되어 왔다. 많은 유전자들이 후보유전자로 생각되어 연구가 되었지만 이 역시 확실한 인과관계를 밝혀줄 mutation은 아직 확인되지 않은 상태이다. 하지만 많은 가족성 POF에 대한 연구에서 기저 병태생리에 유전적 이상이 보고되고 있고 분자유전학적 연구기법의 발달로 이에 대한 지속적인 연구가 향후 POF에 대한 원인 발견에 중요한 기여가 있을 것으로 사료된다. 또한 가족력으로 발병한 POF의 경우에는 세포유전학적 검사를 포함한 면밀한 검사를 통해 향후 생식계획에 대해 상담이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982; 38: 645-55.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6.
- Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 70: 89-93.
- Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, Iso H, Jacobs DR, Jr, Phillips RL. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989; 79: 709-14.
- Conway GS. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 202-6.
- Anasti JN. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 70: 1-15.
- Morita Y, Tilly JL. Oocyte apoptosis: like sand through an hour-glass. *Dev Biol* 1999; 213: 1-17.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 391-410.
- Vegetti W, Grazia TM, Testa G, de Lauretis Yankowski, Alagna F, Castoldi E, Taborelli M, Motta T, Bolis PF, Dalpra L, et al. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis of 71 cases. *Hum Reprod* 1998; 13: 1796-800.
- Davis CJ, Davison RM, Payne NN, Rodeck CH, Conway GS. Female sex preponderance for idiopathic familial premature ovarian failure suggests an X chromosome defect: opinion. *Hum Reprod* 2000; 15: 2418-22.
- Davison RM, Quilter CR, Webb J, Murray A, Fisher AM, Valentine A, Serhal P, Conway GS. A familial case of X chromosome deletion ascertained by cytogenetic screening of women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3039-41.
- Lyon MF. The X inactivation center and X chromosome imprinting. *Eur J Hum Genet* 1994; 2: 255-61.
- Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 322-7.
- Loughlin SA, Redha A, McIver J, Boyd E, Carothers A, Connor JM. Analysis of the origins of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J Med Genet* 1991; 28: 156-8.
- Holland CM. 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14: 77-80.
- Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003; 80: 1052-4.
- Simpson JL. Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: current status of phenotypic-karyotypic correlations *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11: 23-59.
- Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999; 89: 186-200.
- Merry DE, Lesko JG, Sosnoski DM, Lewis RA, Lubinski M, Trask B, van den Engh G, Collins FS, Nussbaum RL. Choroideremia and deafness with stapes fixation: a contiguous gene deletion syndrome in Xq21. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 530-40.

20. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990; 85: 455-61.
21. Tharapel AT, Andersen KP, Simpson JL, Martens PR, Wilroy RS, Jr, Llerena JC, Jr, Schwart CE. Deletion (X)(q26.1 → 28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 463-71.
22. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Quia C, Nelson LM, White BJ. Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52: 19-26.
23. Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, Philippe C, Jonveaux P, Sloan F, Labella T. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997; 40: 123-31.
24. Harris SE, Chand AL, Winship IM, Gersak K, Aittomaki K, Shelling AN. Identifications of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 729-33.
25. Partington MW, Moore DY, Turner GM. Confirmation of early menopause in fragile X carriers. *Am J Med Genet* 1996; 64: 370-2.
26. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, Hudson R, Gorwill H, Nolin SL, Glicksman A, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study-preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-5.
27. 허창영, 최영민, 박성효, 윤병구, 이규섭, 나용진, 이병석, 류철희, 이화진, 설혜원, 오선경, 구승엽, 서창석, 김석현, 김정구, 문신용. 한국인 원인불명 조기폐경 환자의 FMR1 유전자 양성. *대한산부회지* 2003; 46: 978-83.
28. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 1184-7.
29. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet* 1999; 36: 767-70.
30. Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996; 383: 531-5.
31. Dube JL, Wang P, Elvin J, Lyons KM, Celeste AJ, Matzuk MM. The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocyte. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 1809-17.
32. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP 15) gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 106-11.
33. Amati P, Gasparini P, Zlotogora J, Zelante L, Chomel JC, Kitzis A, Kaplan J, Bonneau D. A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1089-92.
34. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, Bisceglia L, Zelante L, Nagaraja R, Porcu S, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001; 27: 159-66.
35. Beysen D, Vandesompele J, Messiaen L, De Paepe A, De Baere E. The human FOXL2 mutation database. *Hum Mutat* 2004; 24: 189-93.
36. De Baere E, Lemercier B, Christin-Maitre S, Durval D, Messiaen L, Fellous M, Veitia R. FOXL2 mutation screening in a large panel of POF patients and XX males. *J Med Genet* 2002; 39: e43.
37. Bodega B, Porta C, Crosignani PG, Ginelli E, Marozzi A. Mutations in the coding region of the FOXL2 gene are not a major cause of idiopathic premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 555-7.
38. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Perheentupa J. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82: 959-68.
39. Layman LC, Amde S, Cohen DP, Jin M, Xie J. The Finnish follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with 46, XX ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 69: 300-2.
40. Liu JY, Gromoll J, Cedars MI, La Barbera AR. Identification of allelic variants in the follicle-stimulating hormone receptor genes of females with or without Hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1998; 70: 326-31.
41. 김정구, 이규화, 김석현, 최영민, 문신용, 이진용. 정상 염색체 핵형 및 조기난소부전증을 가진 한국여성에서 난포자극호르몬 수용체의 유전자변이에 관한 연구. *대한산부회지* 2000; 43: 836-41.

42. Latronico AC, Anasti J, Amhold IJ, Rapaport R, Mendoca BB, Bloise W, Castro M, Tsigos C, Chrousos GP. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334: 507-12.
43. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, Casagrande S, Tedeschini G, Benedetti A, Chatterjee VK. Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993; 5: 83-6.
44. Layman LC, Shelley ME, Huey LO, Wall SW, Tho SP, McDonough PG. Follicle-stimulating hormone beta gene structure in premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1993; 60: 852-7.
45. Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Increased prevalence of luteinizing hormone beta-subunit variant in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1999; 71: 96-101.
46. Shelling AN, Burton KA, Chand AL, van Eecc, France JT, Farquhar CM, Milsom SR, Love DR, Gersak K, Aittomaki K, et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2000; 15: 2644-9.
47. 이경훈, 최영민, 김종미, 김진주, 황규리, 구승엽, 이규섭, 강병문, 윤병구, 한명석, 지병철, 서창석, 김석현, 김정구, 문신용. 한국인 원인불명 조기난소부전 환자에서 Inhibin- α 유전자 +769 G/A 돌연변이 유무. *대한산부회지* 2006; 49: 1706-11.
48. Lami T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 483-91.
49. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED). *Horm Metab Res* 1996; 28: 353-6.
50. Kosaki K, Sato S, Hasegawa T, Matsuo N, Suzuki T, Ogata T. Premature ovarian failure in a female with proximal symphalangism and Noggin mutation. *Fertil Steril* 2004; 81: 1137-9.
51. Cheng CJ, Stenson S. Bilateral corneal anesthesia associated with diaphragmatic paralysis, ovarian failure, and developmental delay. *Eye Contact Lens* 2003; 29: 262-5.
52. Smith JA, Vitale S, Reed GF, Grieshaber SA, Goodman LA, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 151-6.
53. Bione S, Sala C, Manzini C, Arrigo G, Zuffardi O, Banfi S, Borsani G, Jonveaux P, Philippe C, Zucotti M, et al. A human homologue of the *Drosophila melanogaster* diaphanous gene is disrupted in a patients with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 533-41.
54. Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S, Oates R, Page DC. An azospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 1999; 23: 429-32.
55. Prueitt RL, Ross JL, Zinn AR. Physical mapping of nine Xq translocation breakpoints and identification of XPNPEP2 as a premature ovarian failure candidate gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 89: 44-50.
56. Luoh SW, Bain PA, Polakiewicz RD, Goodheart ML, Gardner H, Jaenisch R, Page DC. Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 1997; 124: 2275-84.
57. Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, Lafreniere RG, Grompe M, Tonlorenzi R, Willard HF. A gene from the region of the human X inactivation center is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature* 1991; 349: 38-44.
58. Rose EA, Glaser T, Jones C, Smith CL, Lewis WH, Call KM, Minden M, Champagne E, Bonetta L, Yeger H, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell* 1990; 60: 495-508.
59. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, Liyanage M, Eckhaus M, Collins F, Shiloh Y, Crawley JN, Ried T, Tagle D, et al. ATm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. *Cell* 1996; 86: 159-71.
60. Katsuya T, Horiuchi M, Minami S, Koike G, Santoro NF, Hsueh AJ, Djau VJ. Genomic organization and polymorphism of human angiotensin type II receptor: no evidence for its gene mutation in two families of human premature ovarian failure syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 127: 221-8.
61. Shibamura K, Tong ZB, Vanderhoof VH, Vanevski K, Nelson LM. Investigation of kit gene mutations in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *BMC Women Health* 2002; 2: 8.
62. Wang HQ, Takakura K, Takebayashi, Noda Y. Mutational analysis of the mullerian-inhibiting substance gene and its receptor gene in Japanese women with polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2002; 78: 1329-30.