

고환 기능 장애

이 충 현

경희대학교 의과대학

고환은 정세관내에서 정자를 만드는 spermatogenesis기능과 Leydig 세포에서는 남성 호르몬을 분비하는 2가지의 중요한 역할을 한다. 이 두 가지의 기능중 어느 한가지 기능에 이상이 생기면 불임이나 성선 장애 등의 질환이 초래되게 된다.

불임을 3 가지로 분류하면 Pre-testicular, Testicular, Post-testicular 원인으로 나뉘는데 현재는 pre-testicular나 post-testicular 원인의 불임은 부족 호르몬의 투여나 MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration)이나 고환에서 직접 정자를 추출하여 ICSI(Intracytoplasmic Sperm Injection)의 방법으로 완전하지는 않으나 치료가 가능하게 되었다. 그러나 고환 자체에 원인이 있는 경우에는 단지 경험적인 치료라 하여 tamoxifen, 남성호르몬과 같은 몇 가지의 약제를 시도하는게 고작이었고 임신 성공률도 매우 낮아 기대할 만한 수준은 아니었다. 그러나 최근에 생화학, 유전학, 분자 생물학의 발달로 인해 고환의 발생 및 분화의 기전이 많이 밝혀져 이를 정리하고 실제 임상 치료법으로 이용할 가능성에 대해 알아본다.

우선 인간이 수정이 되면 수정간의 성염색체에 의해 XY는 남성 XX는 여성으로 결정된다 (chromosomal sex). 이에 따라 성선의 성(gonadal sex)도 결정되는데 여기에는 Y염색체에 존재하는 고환 결정 인자(TDF, testis determining factor)가 주요한 역할을 한다. TDF로는 H-Y 항원설, ZFY gene설, SRY(sex determining region Y)설이 있는데 최근에 SRY가 제일 신빙성 있는 설로 밝혀졌다. 즉 SRY의 유전자는 Y염색체 단완의 말단에 위치하는 pseudoautosomal 부위에 인접해 존재한다.

이렇게 결정된 성선의 성에 의해 내, 외성기가 성선에 맞게 분화 발육하게 된다. 우선 내성기의 분화를 보면, 태생 7주 말까지 중신에서 유래하는 Wolffian관과 Mullerian 관이 공존을 한다. 이 이후에 남자는 Sertoli 세포에서 분비하는 당단백의 일종인 anti-mullerian hormone(AMH)에 의해 Mullerian 관이 퇴화되는 반면에 Leydig 세포에서 분비되는 남성호르몬에 의해 Wolffian 관이 분화 발육해 부고환, 정관, 사출관, 정낭 등이 태생 3개월 경이면 형성된다. AMH(anti-mullerian hormone)의 유전자는 제 19 염색체의 단완에 위치하고 있다.

다음에 외성기의 분화의 기전을 보면 남성호르몬이 세포 내로 들어와 5 α -reductase에 의해 dehydrotestosterone(DHT)으로 변환이 되고 이것이 핵내의 androgen receptor(AR)에 결합해 작용하는데 AR의 gene은 X 염색체 장완의 중심 부위에 위치(Xq11-Xq12)한다. 이 수용체는 1)N-terminal에는 유전 정보 전사에 관여하는 domain, 2)중앙부에는 2개의 Zn finger를 형성해 AR을 인식하는 HRE에 결합하는 DNA binding domain, 3)C-terminal에는 androgen binding domain으로 분류되고, 이 수용체 유전자에는 8개의 exon이 존재하고 N-terminal에 exon A, 중앙부 DNA binding domain에 exon B와 C, C-terminal에

exon D-H가 관여한다. AR와 결합 안된 상태에서는 heat shock protein이 결합되어 있으나 DHT이 결합하면 heat shock protein이 떨어져 나오게 되어 AR가 활성화되게 된다. 그러면 이것이 Genomic DNA의 CAAT box나 TATA box의 앞에 있는 SRE (steroid responsive element)에 결합해 전사가 일어나고 그 결과 m-RNA가 세포질 내로 이동하게 되어 ribosome에서 단백질을 형성하여 androgen 작용이 발현된다. 이런 기전으로 외성기의 전구세포들이 남성호르몬에 의해 genital tubercle이 음경으로 urethral fold가 양쪽이 융합하여 요도로, genital swelling이 음낭으로 분화되고 gubernaculum에도 AR이 존재하여 고환의 하강에 관여한다.

고환과 성기가 형성되면 다세포 생물들의 각 세포는 서로 상호 작용을 하고 연락을 취해 성장을 조절하고 분화하여 정상적인 세포 기능을 가지게 되는 것과 마찬가지로 고환도 Sertoli 세포, Leydig 세포, myoid 세포, spermatocyte등의 여러 세포로 구성되어 있고 이들 각세포들이 혼자만의 독특한 기능을 갖는 외에 세포간에 서로 작용하는 paracrine 기능을 가지고 있다. 즉 세포간의 상호작용 (cell to cell interaction)을 하게 된다. 이에 관여하는 요소는 무수히 많이 발견되었고 또 지금 현재도 이에 관한 연구가 전세계적으로 활발히 진행되는데 그 이유는 spermatogenesis에 결정적인 역할을 하는 단백질을 분리해서 이를 치료에 응용하고자 하는 욕심 때문이라 생각한다. 대표적인 예를 들면 Sertoli 세포에서 만들어지는 ABP, Transferrin, Ceruloplasmin, IGF-1, TGF- α , TGF- β , inhibin과 peritubular myoid 세포에서 만들어지는 P-Mod-S 그리고 Leydig 세포에서 만들어지는 androgen, POMC peptide와 최근에는 IL-1, IL-6, vasopressin, oxytocin, endotheline등도 Sertoli 세포와 Leydig 세포에서 만들어지고 주위의 세포에 영향을 미치는 것으로 알려졌다.

본 연자가 최근 미국 Washington D.C. 내 Georgetown 대학의 세포 생물학 교실에서 고환의 이 paracrine 인자에 대해서 흥미를 가지고 연구를 하였기에 이에 대한 간단한 소개를 하고자 한다. 생후 2주 이내의 미성숙 백서의 Sertoli 세포를 분리해 1주간 배양하면서 배양액을 모두 모아 영하 20도에 보관 후 10 l 정도 모아지면 이를 2000배 정도로 농축시킨 후 gel filtration을 하여 각각의 분절을 분리하여 이 fraction을 Leydig 세포 암의 cell line 인 MA-10 세포나 discontinued Percoll gradient를 이용해 분리해 낸 Leydig 세포에 투여하여 방사면역학적인 방법으로 progesterone이나 남성호르몬을 측정한다. 결과로 28 kd와 45kd의 단백질을 분리해내 28kd의 단백질은 자극효과가 45 kd의 단백질은 억제 효과가 있는 것을 알아 냈고 28 kd 단백질은 아미노산 sequencing을 시행하여 cloning 단계 까지 들어가 있는 상태이다.

최근에 우리 나라에서도 몇몇 병원에서 불임에 관해 임상적으로는 최신의 기법을 이용해 구미 각국에 뒤지지 않을 정도의 좋은 결과를 얻고 발표되고 있으나 기초 분야 특히 고환에 대한 연구는 아직 미비한 상태라고 생각된다. 그러므로 이에 대한 연구에 이 분야에 관심이 있는 모든 사람들의 분발이 필요하다고 생각된다.