

Genetic Abnormalities of Folliculogenesis in PCOS

경북대학교 의과대학 산부인과

이택후

Introduction

PCOS는 가임기 여성에게 흔한 (5~10%) 내분비 질환이다. 남성호르몬 과다 (hyperandrogenism or hyperandrogenemia; hirsutism, acne, alopecia) 및 생리의 불규칙성 (menstrual disturbance; a- or oligomenorrhea) 이 주된 임상적 양상이며 흔히 비만, 고인슐린혈증 (hyperinsulinemia) 등이 동반된다. 1990년 NIH-NI-CHHD (National institutes of Health-National Institute of Child Health and Human Development)에서 congenital adrenal hyperplasia, hyperprolactinemia, Cushing 증후군 등의 hyperandrogenemia를 유발하는 질환이 배제된 상황에서 배란 이상과 남성호르몬 과다에 의한 증상이 있을 경우를 PCOS의 진단 기준으로 정하였다. 난소의 초음파상 PCO pattern은 진단에 필수적이진 않다. 유병율은 인종에 따라 큰 차이는 없는 것으로 보고되고 있지만 나타나는 증상은 인종에 따라 다양성을 보인다. PCOS는 무배란성 불임의 약 73%를 차지하여 가임기 여성에게 중대한 문제를 일으킬 뿐만 아니라 제2형 당뇨와 고지혈증을 일으킨다. 또한 장기적으로는 심혈관계질환과 자궁내막암의 위험성을 높이게 된다. 이는 산부인과 및 내분비질환으로서 PCOS의 조기 진단의 중요성을 강조한다.

많은 학자들이 PCOS에서의 유전적 소인 및 관련 유전자에 대한 연구를 하였지만 특이한 유전자는 발견하지 못하고 여러 가지 관련 유전자들을 밝혀내었다. 따라서 아직까지는 PCOS의 발생기전 특히 genetic basis에 관하여는 명확히 알려져 있지 않다. PCOS가 강한 가족력을 있음은 이미 알려져 있는 사실이지만 정확한 유전 형태에 대하여는 밝혀져 있지 않으며 단지 여러 관련 유전자들에 관한 연구가 진행 중이다. 이러한 유전자들은 스테로이드 호르몬 생성 조절에 관련된 것들과 인슐린의 분비 및 작용을 조절하는 것들에 대한 연구가 많고 난소 난포의 성장에 관여하는 유전자에 대한 연구는 별로 없고 다만 난자에서 특이적으로 발현하는 성장인자인 GDF-9과 BMP-15에 대한 연구가 어느 정도 이루어져 여기에서 소개하고자 한다.

The Effect of GDF-9 & BMP-15 on Folliculogenesis in PCOS Ovary

GDF-9과 BMP-15은 TGF- β superfamily에 속하는 growth factor로 oocyte에서 특이하게 발현한다. S. J. Lee 등에 의해 1993년에 처음 알려진 이후 이에 대한 많은 연구가 이루어져 이들 growth factor가 mammalian animal의 난소에서 발현하여 난소 발달과 기능을 조절하는 기능을 한다고 밝혀졌다. 또한 GDF-9은 primordial follicle의 난자에서부터 발현하여 배란 후 수정 직후까지 발현한다는 점과 이의 발현이 없는 knockout mice 난소의 난포는 primordial follicle과 단층의 granulosa cell로 되어 있는 primary follicle들만 존재하였다. 즉 GDF-9 deficient mice는 난포의 발달이 앞에서 설명한 단계에서 중지된다는

점을 보고하였다. 이는 oocyte에서 특이하게 발현하는 GDF-9이 folliculogenesis에 중요한 역할을 한다는 점을 시사한다. 이후 GDF-9과 유사한 molecule이 oocyte에서 GDF-9과 같이 발현을 한다는 것이 보고되고 이것이 BMP-15라는 것이 확인되었다. Aaron J. W. Hsueh 등은 recombinant GDF-9을 체외 난포 배양에 첨가하여 초기 난포 발달을 촉진할 수 있었으며 이는 GDF-9이 난포의 초기 성장과 발달에 중요한 역할을 한다는 점을 다시 확인하였다. 이후 Martin M. Matzuk 등은 이들 growth factor들의 paracrine action에 대한 연구를 보고하였고, Gregory F. Erickson과 S. Shimasaki는 이들 growth factor들에 대한 연구들을 review하여 난자에서 특이하게 발현하는 이들 새로운 조절인자들은 난포 성장 및 발달 (folliculogenesis)에 아주 중요한 역할을 하며, 이들 중 가장 중요한 인자가 GDF-9인 것 같다고 발표하였다. 또한 GDF-9의 역할에 대한 연구 결과, 이는 folliculogenesis에 아주 중요하며 이 인자의 발현이 fertility 획득에 매우 필요하다는 점을 알게 되었다. 하지만 이러한 oocyte morphogen들이 어떻게 작용하여 folliculogenesis를 조절하는지에 대한 연구가 필요하다는 점을 강조하였다. Fabio 등은 PCOS 여성의 난소에서 In situ hybridization을 이용하여 GDF-9과 BMP-15 mRNA 발현을 조사해 보았다. 결과 PCOS 여성에서 GDF-9 mRNA의 발현이 의의있게 저하되어 있음을 보고하였다. PCOS 여성은 배란 장애가 있음은 잘 알려진 사실이고 이는 난포 성장의 정지 또는 장애로 야기된다고 알려져 있다. 따라서 PCOS 여성에서의 배란 장애는 GDF-9의 발현이 감소되었기 때문이며 이로 인해 folliculogenesis가 정지되기 때문이라고 설명하였다. 하지만 무엇이 어떤 기전으로 GDF-9이나 BMP-15과 같은 oocyte specific growth factor들의 발현을 조절하는지에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않다. 최근 UCSD Gregory F. Erickson 등은 rat에서 실험을 통하여 GDF-9과 BMP-15은 pituitary를 통한 estrogen에 의해 조절이 된다는 결과를 얻었다. 이들 중에서 특히 GDF-9이 rat oocyte의 growth와 differentiation 동안 고용량의 지속적인 estrogen에 의해서 감소하는 결과를 얻었다. 이는 초기 난포 발달 과정에 GDF-9과 더불어 뇌하수체 (pituitary)가 어떠한 조절 역할을 함을 시사한다고 할 수 있다. Estrogen-pituitary-oocyte GDF-9의 어떠한 feedback loop가 존재하는지에 대해서는 정확히 알 수 없지만 estrogen이 pituitary를 자극하여 난포 발달 과정 동안 primary oocyte에서 GDF-9 mRNA 발현에 직간접적으로 down-regulation 하는 negative regulatory factor를 분비하게 하는 것이라는 가설을 세웠다. 고용량의 estrogen 자극에 의해 분비되는 pituitary hormone은 growth hormone과 prolactin이 있다. 하지만 이러한 pituitary hormone이 직접적으로 oocyte에서의 GDF-9의 발현에 negative effect를 미치는지 아니면 IGF system을 통한 간접적인 effect가 있는 것인지에 대해서는 차후 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 pituitary hormone이 cumulus-oocyte complex에서 oocyte에 직접적으로 작용하는 것인지 아니면 cumulus cell을 통한 간접적인 영향이 있는 것인지에 대해서도 연구가 필요하다.

PCOS는 그 임상 양상의 다양성에서도 알 수 있듯이 한 가지 genetic abnormality에 의해 나타나는 것은 아니다. 지금까지 많은 candidate genes들이 거론이 되었지만 아직도 특이한 이상 유전자는 알려져 있지 않다. 하지만 PCOS의 한 가지 흔한 임상 양상인 배란 장애 즉 난포 발달 과정의 정지에 관여할 것으로 생각되어지는 oocyte specific growth factor인 GDF-9과 BMP-15을 소개하고 향후 연구 방향을 제시해 본다.