

## X-chromosome Genes and Premature Ovarian Failure

울산의대 산부인과

채 희 등

### I. 서 론

여성의 생식 능력과 연관된 여러 과정들은 태아 시기부터 난소의 분화와 함께 시작되어 출생 후 시상하부 (hypothalamus)-뇌하수체 (pituitary)-난소 (ovary)축 (HP axis)의 상호 작용을 통하여 지속적으로 이루어지며, 폐경은 이러한 능력의 정지를 의미하게 된다. 출생 후에는 생식 세포의 증식이 더 이상 일어나지 않기 때문에 난자 및 난포의 수로 결정된다고 말할 수 있는 개인의 reproductive lifespan은 출생 전에 이미 정해진다고 말할 수 있으나 (Schlessinger et al., 2002), 대개의 경우 평균 폐경 연령은 약 50세 정도로 알려져 있으며, 40세가 되기 전에 폐경에 이른 경우를 조기 난소기능부전 (premature ovarian failure, POF) 또는 조기 폐경 (premature menopause)이라고 정의하고 있다. 약 1%의 여성에서 폐경이 40세 이하에서 일어나며, 0.1%에서는 30세 이하에서 발생하는 것으로 보고되고 있다 (Vegetti et al., 2000).

POF은 성선자극호르몬의 상승이 동반된 무월경으로 나타나며, 결국 생식 능력의 소실과 함께 에스트로젠 결핍으로 인한 혈관운동증상 (vasomotor symptom), 비뇨생식기계 위축, 골다공증 및 심혈관 질환의 위험성 등이 문제가 될 수 있으며, 이로 인한 여러 가지 심리적인 문제점 또한 발생하게 된다.

대부분의 POF은 원인을 알 수 없는 경우로 약 60%에 이르며, 원인이 제시되는 경우에는 방사선 조사, 항암화학치료, 감염 등이 있다. 일부의 POF 환자들에서는 항난소항체 (antiovarian antibody) 또는 다른 자가항체들이 발견되고 있어 자가면역질환 역시 POF의 원인으로 생각되고 있다. POF 환자에서 상대적으로 성염색체의 이상이 동반되어 있는 빈도가 높고 가족성 경향을 보이는 경우가 많아, 염색체 이상이 POF의 한 원인일 것으로 제시되고 있으며 이에 대한 연구가 진행되고 있으며 이에 따라 몇몇 유전자들이 POF의 발생에 관여할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 염색체 이상에 의한 POF 증본 장에서는 X 염색체에 대하여 알아보하고자 한다.

### II. 본 론

'The Human Genome Project'에서 밝혀진 바 X 염색체에는 생식 기능에 관여하는 유전자가 풍부하게 존재하는 것으로 알려졌고, 어떤 X-linked genes mutation은 POF와 연관되어 있으며, POF를 일으키는 염색체 이상으로 한 쌍의 X 염색체 중 한쪽이 완전히 없는 monosomy X가 제일 많고, 그 외 X-linked 유전자들의 다양한 형태의 결손 (deletion), 전좌 (translocation), 돌연변이 (mutation) 등이 그 원인이라는 점 등에서 특히 X 염색체의 이상이 POF의 중요한 원인으로 생각되고 있다. 몇몇 유전자들과 이들의 위치가 보고되고 있는데, 현재까지의 연구 결과에 의하면 주로 X 염색체의 단완 근위부 (proximal Xp)

와 장완 근위부 (proximal Xq)가 관여하는 것으로 밝혀지고 있다.

X 염색체와 Y 염색체는 매우 다른 진화의 과정을 가지고 있지만 상염색체에서 발견한 Y 염색체는 X 염색체와 약 200여개의 유전자에 걸쳐 상동성 (homology)을 가지고 있음이 밝혀졌다. Y 염색체에 위치한 유전자의 절반 이상이 X 염색체와 유사하게 생식 기능에 관여하며, 이중 Y 염색체에만 있는 약 20종의 유전자는 남성으로 성을 정하는 역할을 하는 것으로 알려져 있는 것처럼 X 염색체에 난소의 분화에 관여하는 유전자가 어느 부위에 얼마큼 존재하는지에 관한 연구가 POF에 관여하는 유전자를 밝히는 것과 같은 맥락에서 연구되어져 왔다.

### 1. Monosomy X (45, X: Turner syndrome)

원인을 밝힐 수 있는 POF 중에는 monosomy X가 가장 많은 부분을 차지하는데 (Ogata and Matsuo, 1995), 이들의 핵형은 45, X (50%), 45, X/46, XX (25%), 그리고, 45, X/47, XXX 등으로 나타날 수 있다. 상실된 X 염색체가 부모의 어느 쪽에서 기인한 것인지에 대하여는 논란이 있어, Loughlin 등 (1991)은 80%에서 아버지에서 유래한 X 염색체가 소실된다고 하였고, Mathur (1991)와 Lorda-Sanchez 등 (1992)은 소실된 X 염색체가 부계인지 모계인지에 따라 나타나는 표현형에 차이가 없기 때문에 X 염색체에는 imprinting이 없다고 주장하였다. 45, X 핵형을 가진 환자의 약 30%에서는 초음파상 난소가 보일 수 있으며 (Massarano et al., 1989) 5~10%에서는 사춘기에 유방의 발달을 가져올 수 있을 정도로 기능이 있는 난포 수를 가진다고 보고된 바 있다 (Rosenfield, 1990).

태아 시기의 미분화 생식샘 (gonad)은 Y 염색체가 없는 상태에서는 특정한 난소 발현 유전자가 없이 선천적으로 난소로 분화되게 되어 있다. DAX-1을 만드는 AHC locus의 유전자가 난소 분화에 관여할 것이라는 가설이 제시된 바 있지만 Yu 등 (1998)은 상반된 의견을 제시한 바 있고, 아직은 이에 대한 확실한 결론은 명확하지 않은 상황이다. 즉 난소 분화에는 X 염색체가 관여하지 않거나 한 개만 필요하며, 일단 생성된 난소가 지속적으로 기능을 유지하기 위해서는 두 개의 X 염색체가 필요하다는 것이다. 다시 말하면 monosomy X 태아는 정상적인 난자 발생 (oogenesis)은 이루어지나, 이 후 난자가 감수분열에 들어감에 따라 arrest가 발생하는데, 이는 두 개의 X 염색체가 모두 activation 되어야만 하는 시기에 (escape of inactivation) 한 개의 X 염색체만이 작용하게 되면서 필요한 염색체의 양이 부족

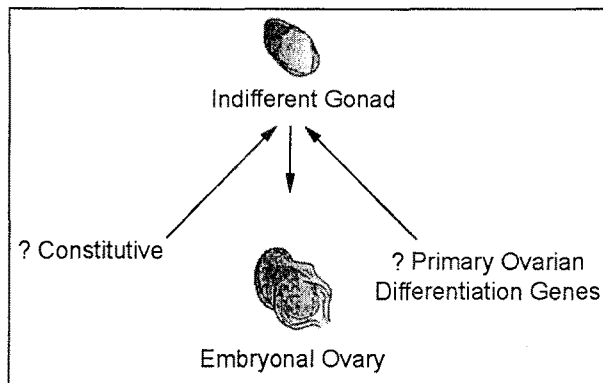


Figure 1. Ovarian differentiation

하게 되어 follicle의 이상이 발생하게 된다는 것으로 이를 'haploinsufficiency'라고 한다.

Monosomy X 태아의 난소 조직 검사에 의하면 첫 번째 감수분열 diplotene 시기의 난자가 초기 난포로 바뀌는 과정에 장애가 있어 이로 인하여 원시 난포 (primordial follicle)의 생성이 부족하게 되고 따라서 조기 난소기능부전이 발생하게 된다는 것으로 현재는 이 가설이 난포가 일단 만들어진 후 쇠퇴가 많이 일어나게 되어 발생한다는 가설보다는 설득력이 있는 것으로 여겨지고 있다 (Schlessinger et al., 2002).

X 염색체 중 inactivation을 피하여 다시 activation되는 것으로 알려진 여러 loci가 존재하는데, monosomy X에서 streak gonad가 나타나는 것으로 미루어 보아 난소 기능에 결정적인 역할을 하는 유전자들은 이들 inactivation을 피하는 loci에 속해 있는 것으로 추정된다. Sarto 등 (1973)은 정상적인 난소 기능을 위해서는 Xq21~25가 정상적으로 존재하여야 한다고 주장했으며, Phelan 등 (1977)은 Xq13~26에 결친 loci가 가장 중요하다고 보고하였다. 이후 이러한 'critical region'은 세분화되어 Krauss 등 (1987)은 Xq21.3~q27에 deletion이 있는 환자 및 가족에서 POF가 발생함을 관찰하고 이 locus를 POF1로 명명하였고, Powell 등 (1994)은 Xq13.3~q21.1에 balanced X/autosomal translocation이 일어나면 POF가 발생하는 것을 보고하였고 이에 따라 이 loci를 POF2 region으로 부르게 되었다. 한편 Simpson 등 (1998)은 Xp 역시 난소 기능 유지에 중요하며, 따라서 'critical region'에 포함시킬 것을 주장하였다.

45, X/46, XX 및 45, X/47, XXX 등의 mosaicism은 동반되는 신체 기형은 덜하다고 보고되어 있으며 (Simpson, 1975), Xq만 두 개 존재하는 46, X, 1 (Xq)에서는 신체 기형의 발생빈도가 터너증후군과 유사하다고 알려져 있다. 터너증후군의 핵형과 비교하여 보면 Xp가 없을 때 유사한 phenotype을 나타내는 것으로 보아 Xp에는 터너증후군의 feature와 관련 있는 유전자가 존재하는 것으로 생각되고 있다.

## 2. X chromosome and Deletion

Xp의 deletion이 있을 때 터너증후군의 표현형이 발생하는데 이는 소실되는 Xp의 양에 따라 달라진다. Zinn 등 (1998)은 46, X, del (X) (p11.2~22.1)을 가진 환자에서 터너증후군의 표현형이 발생함을 보고하였다. 한편 Xq의 근위부 역시 난소의 기능 유지에 중요한 것으로 상기하였듯이, 특히 Xp11, Xq13의 deletion시 primary amenorrhea나 POF가 높은 빈도로 발생한다고 보고되고 있다 (Simpson and Rajkovic, 1999). X 염색체의 terminal deletion이 70% 이상 존재하는 경우 POF가 발생한다고 보고되고 있는데 (Schlessinger et al., 2002), 이 deletion이 Xpter, Xqter에서 중심체 방향인 Xq13쪽으로 발생할수록 POF가 발생하는 빈도 및 정도가 심해지는 것으로 알려지고 있다. Simpson 등 (1987)은 Xp11.2~11.4 deletion을 가진 27명의 환자 중 15명에서 무월경이 나타난 반면, 원위부인 Xp21.1~p22.1, p22.2의 deletion에서는 무월경의 빈도가 낮은 것을 보고한 바 있다. Figure 3은 X 염색체의 deletion과 primary amenorrhea, 그리고 POF에 의한 secondary amenorrhea 등과의 연관성을 모식도이다.

Xp에는 터너증후군의 표현형에 관여하는 유전자와 난소 기능에 관여하는 유전자가 모두 존재한다고

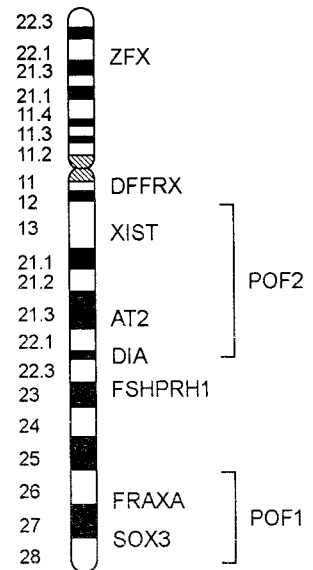


Figure 2. Critical zone in X chromosome

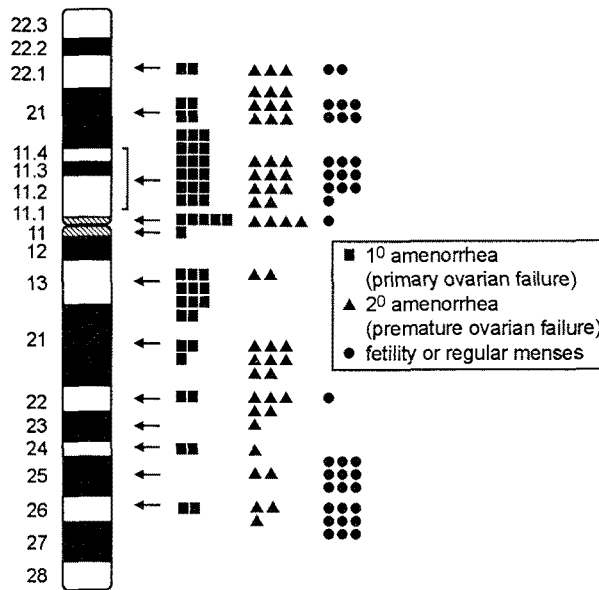


Figure 3. X chromosome showing ovarian function as a function of nonmosaic terminal deletion

생각되고 있는데, 후자에 관여하는 유전자로 생각되고 있는 것으로 X-linked zinc finger protein (Zfx) (Xp22.1~21.3)과 Ubiquitin-specific protease 9 (USP9X) (Xp11.4) 등이 제시되고 있다.

이에 반하여 Xq의 deletion이나 translocation은 대개 난소의 기능과만 관련이 있다고 알려져 있는데 (Sarto et al., 1973; Therman et al., 1990), 특히 Xq13 deletion은 X 염색체의 deletion 중 가장 흔하게 발생하는 위치로 이러한 환자에서 primary amenorrhea 또는 complete ovarian failure가 발생하였고 (Simpson et al., 1997), 원위부의 Xq deletion은 소실 정도에 따라 다양한 생식 능력이 감소가 동반된다고 보고되고 있다 (Tharper et al., 1993; Powell et al., 1994).

### 3. X 염색체와 Translocation

X 염색체의 translocation은 terminal deletion과 마찬가지로 발생된 경우 'critical region'에 위치한 유전자가 작용하지 못하게 하므로 'functional nullisomy'상태가 되어 난소의 기능 장애가 일어나는 것으로 풀이되고 있다. 호발 위치는 Xq13.3~22.1 (POF2 region)로 Philippe 등 (1995)은 Xq21.2~q22 critical region에서 발생하는 POF 연관 translocation 18예를 보고하였고, Sala 등 (1997)은 Xq21~22 loci의 약 15 Mb 위치에서 발생하는 POF을 일으키는 X/autosome translocation 11예를 보고한 바 있다. 특히 Sala 등은 translocation에 의해 Xq21~22 loci에서 발현되는 적어도 8개의 유전자가 영향을 받는 것으로 추정하였다. 또한 Mumm 등 (2001)은 'critical region' 밖에서 일어나는 X/autosome translocation에서도 POF가 발생할 수 있음을 Xq26, 700 kb를 breakpoint로 하여 발생한 translocation 2예를 들어 주장하였는데, 이것이 Xq26에서 발현되는 XPNPEP1 유전자를 방해하기 때문인 것으로 추정하였다. Figure 4는 X 염색체에서 보고된 translocation의 locus별 발생 숫자와 이때 POF가 발생하는 퍼센트를 도표로 나타낸 것이다.

'Critical region' (Xq13~Xq26)에 위치한 약 35개 이상의 loci에서 translocation이 일어나는 것이 보고되었는데, 이 critical region에는 특히 'ovarian gene'이 위치함으로 난소 기능 유지에 중요할 것으로 추정되며, POF와의 관련성 등에 따라 Xq13~21, Xq21~27 등으로 세분되었다 (Powell et al., 1994; Krauss

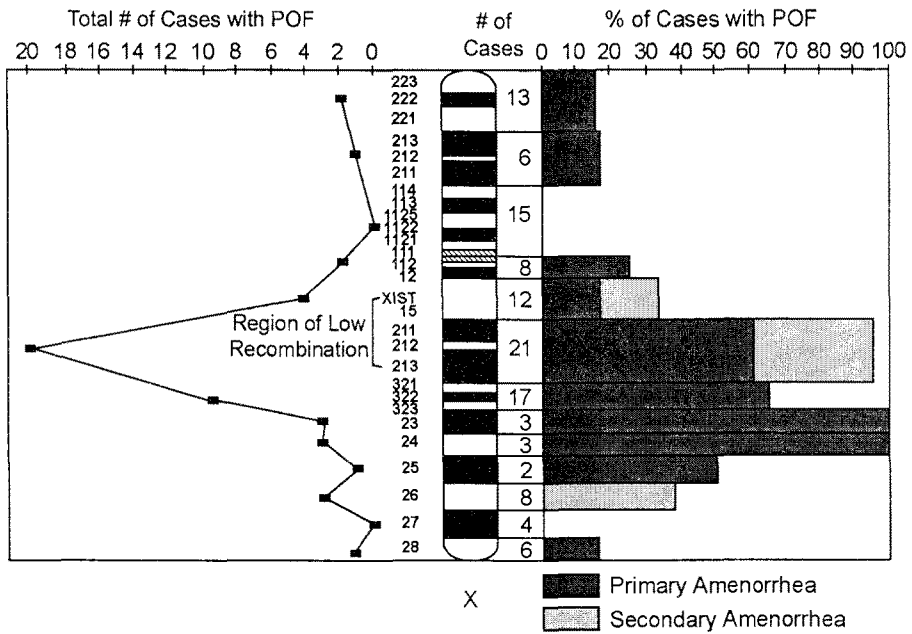


Figure 4. Translocation along the ideogram of the X chromosome (Schlessinger et al., 2002)

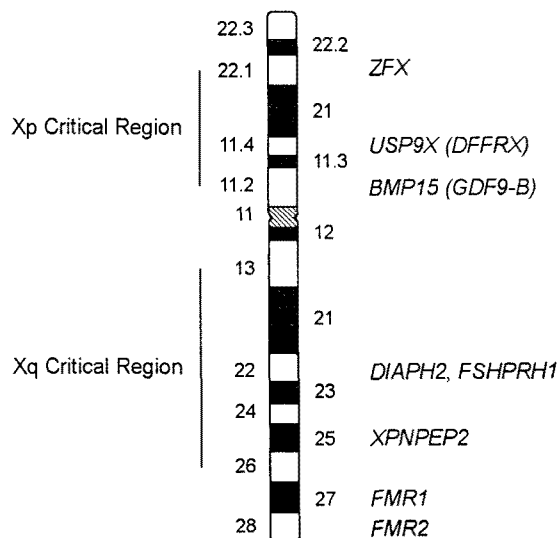


Figure 5. Candidate genes for POF on the X chromosome

et al., 1987). 'Critical region'에서 난소 기능 유지에 중요하며 X/autosome translocation에 영향을 받는 것으로 알려진 유전자는 대표적으로 DIAPH2가 있다. DIAPH2는 Xq22에 위치하며 초파리의 *Drosophila melanogaster* 유전자와 homologous한 유전자로서 diaphanous (dia)라는 단백질을 coding하는데, dia는 cytokine으로서 이상이 발생하면 초파리의 불임을 초래하는 것으로 알려져 있다.

X/autosome translocation이 난소 기능에 중요한 유전자의 이상을 일으키는 기전으로는 크게 두 가지 가설이 있다. 첫 번째는 'critical region'에 위치하는 유전자의 breakpoint가 일어나 난소 기능에 상대적으로 특이성을 갖는 유전자에 영향을 미친다는 것이다. 하지만 해당 유전자가 완전히 interstitial deletion에 의해 없어져도 생식 능력에 영향을 받지 않는 경우가 있고, Xq25의 XPNPEP2의 유전자는 난소 기능과는 전혀 무관한 단백질을 coding하는 유전자이지만 이의 결함이 난소기능부전으로 나타날 수 있다는 점 등은 이 가설로는 설명될 수 없다. 두 번째는 X/autosome translocation이 translation을 방해함으로써 발생한다고 하는 설명으로서 X 염색체의 구조 및 dynamics가 바뀔으로써 X chromosome translation이 방해를 받고 이 때문에 난포의 생성과 유지가 어렵게 된다는 것이다. 한편 난자의 발달 과정에서 chromosome pairing 및 condensation 과정에 들어가기 전 checkpoint 역할을 하는 유전자가 있는데 X/autosome translocation은 이 checkpoint 유전자에 영향을 줌으로써 난자가 diplotene 시기에서 정지되며, 난자의 소실을 가져오게 될 수 있다는 설명도 유력하다.

POF를 일으키는 대부분의 X/autosome translocation이 Xq13.3~Xq21.3으로 이 위치는 XIST locus의 바로 근위부에 해당된다. 이것이 중요한 이유는 XIST 유전자가 X inactivation을 조절하는 유전자로 inactivation의 출발점이 되는데, 만약 이 유전자의 작용이 방해를 받아 X inactivation이 일어나지 않으면 터너증후군에서와 같은 haploinsufficiency 현상이 일어나 난소 기능 장애가 올 수 있다는 것이다 (Lifschytz and Lindsley, 1972).

### III. 결론

새로운 X-linked POF 유전자를 찾아내려는 노력이 계속되고 있으며, 주로 새로운 balanced Xq/autosome translocation breakpoint sequence를 찾아내거나, POF가 발생한 여성에서 X deletion을 mapping하는 방법들이 시도되고 있다.

현재까지 밝혀진 X 염색체의 POF candidate genes들은 Figure 5에서 보는 바와 같다.

### 참고 문헌

- Baker TG. A quantitative cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1963; 158: 417-33.
- Burgoyne PS, Baker TG. Meiotic pairing and gametogenic failure. Symp Soc Exp Biol 1984; 38: 349-62.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67: 604-6.
- Davison RM, Davis CJ, Conway GS. The X chromosome and ovarian failure. Clin Endocrinol 1999; 51: 673-9.
- Davison RM, Quilter CR, Webb J, Murray A, Fiske RAM, Valentine A, et al. A familial case of X chro-

- mosome deletion ascertained by cytogenetic screening of women with premature ovarian failure (POF). *Hum Reprod* 1998; 13: 3039-41.
- Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 163: 43-8.
- Fitch N, De Saint Victor J, Richer CL, Pinsky L, Sitahal S. Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome: a report of three cases and a review. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 968-72.
- Forabosco A, Sforza C, De Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Rec* 1991; 231: 201-8.
- Lifschytz E, Lindsley DL. The role of X-chromosome inactivation during spermatogenesis (*Drosophila*-allorecycling-chromosome evolution-male sterility-dosage compensation). *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 182-6.
- Lorda-Sanchez I, Binkert F, Maechler M, Shinzel A. Molecular study of 45, X conceptuses: correlation with clinical findings. *J Med Genet* 1992; 42: 487-90.
- Loughlin SAR, Redha A, Mciver J, Boyd A, Carothers A, Connor JM. Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J Med Genet* 1991; 28: 156-8.
- Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987; 317: 125-31.
- Massarano AA, Adams JA, Preece MA, Brook CG. Ovarian ultrasound appearances in Turner syndrome. *J Pediatr* 1999; 114: 568-73.
- Mathur A, Stekol L, Schatz D, Maclaren NK, Scott ML, Lippe B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with prenatal age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 682.
- McKinlay S, Jeffreys M, Thompson B. An investigation of the age at menopause. *J Biosoc Sci* 1972; 4: 161-73.
- Mumm S, Herrera L, Waeltz PW, Scardovi A, Nagaraja R, Esposito T, et al. X/autosomal translocations in the Xq critical region associated with premature ovarian failure fall within and outside genes. *Genomics* 2001; 76: 30-6.
- Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factor involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; 95: 607-29.
- Opitz JM, Pallister PD. Brief historical note: the concept of gonadal dysgenesis. *Am J Med Genet* 1979; 4: 333-43.
- Phelan JP, Upton RT, Summitt RL. Balanced reciprocal X-4 translocation in a female patient with early secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(6): 607-13.
- Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, et al. 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.
- 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.
- Rosenfield RL. Clinical review 6: diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 559-62.
- Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, et al. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997; 40: 123-31.
- Sarto GE, Therman E, Patau K. X inactivation in man; A woman with t (Xq; 12q+). *Am J Hum Genet* 1973; 25: 262-70.
- Shelling AN. X chromosome defects and premature ovarian failure. *Aust NZ J Med* 1999; 29: 5-7.
- Simpson JL. Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: current status of the phenotypic-karyotypic correlations. *Birth Defects* 1975; 11(4): 23-59.
- Simpson JL. Phenotypic-karyotypic correlations of gonadal determinants: current status and relationship to molecular studies. In: Sperling K, Vogel F (eds). *Human genetics*. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag. p224-32.
- Simpson JL. Genetics of female infertility. In: Filcori M, Flamigni C (eds). *Proceedings of the conference, treatment of infertility: the new frontiers*. Boca Raton, Fla: Communications Media for Education, Inc. p37-52.
- Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999; 89: 186-200.
- Tharper AT, Anderson KP, Simpson JL, et al. Deletion (X)Qq26.3->q28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deduction. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 463-71.
- Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990; 85: 455-61.
- Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, et al. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 53-7.
- Veneman, TF, Beverstock GC, Exalto N, Mollevanger P. Premature menopause because of an inherited deletion in the long arm of the X-chromosome. *Fertil Steril* 1991; 55: 631-4.
- Yu RN, Ito M, Saunders TL, Camper SA, Jameson JL. Role of Ahch in gonadal development and gametogenesis. *Nature Genet* 1998; 20: 353-7.
- Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 322-7.
- Zinn AR. The X chromosome and the ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8(1): 34-6.