

Fragile X Premutation and Premature Ovarian Failure

서울대학교 의과대학 산부인과

최 영 민

취약 X 증후군 (fragile X syndrome)은 Down 증후군 다음으로 가장 흔한 정신지체의 원인이며 (Gerald, 1980), 유전성 정신지체의 가장 흔한 원인 질환이다 (Nussbaum and Ledbetter, 1989). 최근 취약 X 증후군의 보인자인 경우 정신지체를 나타내지는 않으나, 조기 난소부전증을 나타내는 것으로 보고되고 있어, 이에 대한 문헌보고들을 정리하고자 한다.

I. 취약 X 증후군

1. 역 사

Martin과 Bell (1943)이 X 염색체와 연관된 정신지체를 보이는 환자의 가계를 처음으로 보고한 후, X 염색체와 관련된 정신지체는 Martin-Bell 증후군으로 불려져 왔다. 이후 1969년에 Lubs는 X 염색체와 관련된 정신지체 가계에서 정신지체아의 핵형분석을 시행하여 취약 X 염색체를 처음으로 기술하였다. 그 후 임파구를 엽산 결핍배지와 고농도의 thymidine이 첨가된 배지로 배양하였을 때 X 염색체 장완의 말단 부분 (Xq 27.3)에 간극 (gap)이 생기는 것이 관찰되었고 이것이 남성에서 X 염색체와 관련된 정신지체의 유전과 관계가 있다고 보고되었다 (Sutherland, 1977).

2. 빈 도

취약 X 증후군은 정신지체 환자의 0.7~2.7%에서 진단되며 (Hagermann et al., 1994; Tumer et al., 1996; de Vries et al., 1997), 심한 정신지체의 약 10%를 차지하는 것으로 알려져 있다 (Thake et al., 1987). 저자가 조사한 바 한국인에서는 정신지체 환자의 2.8% (6/212)에서 취약 X 증후군이 발견되었다 (최 등, 1999).

취약 X 증후군은 남자는 약 4,000명 중 1명, 여자는 약 8,000~9,000명 중 1명의 빈도로 발생한다 (Tumer et al., 1996; de Vries et al., 1997; Crawford et al., 2001).

3. 세포유전학적 진단 방법

취약 X 증후군의 진단은 종래 염색체 검사에 의존하여 왔으며, 엽산 (folic acid)이 결핍된 조건에서 배양을 하였을 때 X 염색체 장완의 말단 부위 (Xq27.3)에 간극이 관찰된다. 그리고 이러한 특수배지를 사용하여도 취약 X 염색체는 핵형분석상 분열중기 (metaphase)의 세포 모두에서 나타나는 것이 아니고 50% 미만에서만 나타나는 것으로 알려져 있다. 한 환자를 대상으로 검사를 시행하더라도 실험실마다 취약 X 염색체 발현율이 현저한 차이를 보이는 것으로 보고되고 있다. 그러므로 염색체 핵형 분석에 의한 취약 X 증후군의 세포유전학적 진단은 정립된 실험실에서 이루어져야 하며, 항상 가음

성의 가능성을 염두에 두어야 한다.

더욱이 최근 취약 X 증후군에서 나타나는 취약 부위인 FRAXA의 인접 부위에 또 다른 취약 부위들 (FRAXD, FRAXE, FRAXF)이 존재하는 것으로 밝혀져 있어 더욱 진단을 어렵게 한다. 그러므로 세포유전학적인 방법을 이용한 취약 X 증후군의 진단은 가음성 및 가양성의 가능성을 내재하고 있다. 그리고 대부분의 보인자들은 세포유전학적인 검사 방법으로는 진단이 되지 않는다.

4. 임상 양상

취약 X 증후군에 이환된 남성의 경우 일반적으로 정신지체를 나타내며, 종종 특징적 신체 양상 및 행동을 나타내는 것으로 알려져 있다 (Butler et al., 1991; Hagerman et al., 1991). 이환된 여성의 경우 비슷하나 보통 덜 심한 임상 양상을 나타내는 것으로 알려져 있다. 취약 X 증후군시 나타나는 정신지체의 정도는 다양하나 대개 중등도에서 중증의 정신지체를 보이며 IQ는 20~50 정도이다.

다른 발현 양상으로서 종종 특이한 신체 양상 및 행동을 나타내는데, 넓은 이마, 긴 얼굴, 상악전구증, 돌출된 큰 귀, 비대고환 등의 임상적 특징과 자폐증, 수확능력의 부족, 과민한 행동 등이 알려져 있다. 그러나 신체증후는 특정적이지도 일정하지도 않고 대개 아동기를 지나서 나타나게 된다.

5. 유전 양식

취약 X 증후군의 유전 양식은 매우 특이한 것으로, X 염색체 연관 우성 (X-linked dominant)으로서 불완전한 발현 양상 (incomplete penetrance)을 보인다는 것이다.

특히 자신 (normal transmitting male: NTM)과 그 딸은 이환되지 않았으나 외손자에게 돌연변이 유전자를 전달하여 정신지체가 나타날 수 있다. 그리고 정신지체의 가능성은 돌연변이 인자가 유전되는 세대의 수가 증가할수록 높아진다.

이와 같이 취약 X 증후군의 유전 양식은 일반적인 멘델의 유전 법칙 (특히, 분리의 법칙)에 의해서 설명이 되지 않았으나 (Sherman paradox), 최근 그 분자유전학적 양상이 밝혀지면서, 취약 X 증후군의 유전 양상을 설명할 수 있게 되었다.

6. 분자유전학적 양상

1991년 이 질환의 원인 유전자, FMR (familial mental retardation) 1 유전자가 밝혀지게 되었고, X 염색체의 Xq27.3 위치에 존재한다. 그리고 이 유전자의 첫 exon에는 3염기 (CGG)의 반복 부위가 존재함이 밝혀졌다.

취약 X 증후군의 발현은 이 3염기 반복 부위의 팽창에 기인하는 것으로 알려져 있다. 정상인에서 이 CGG 염기의 반복횟수는 평균 30회 정도 (6~54회)이다. NTM이나 여성 보인자에서는 이 반복횟수가 43~200회로 증가하게 되며 (premutation), 환자인 경우 200회 보다 큰 (full mutation) 것으로 보고되고 있다.

Premutation에서 full mutation으로 팽창하는 것은 여성 보인자에서 자손으로 유전될 때에만 발생한다. 이는 NTM의 딸인 경우 취약 X 증후군의 표현형을 표출할 위험성이 전혀 없다는 임상적 관찰을 뒷받침해 준다. CGG 염기 반복횟수가 많은 premutation일수록 full mutation으로 증폭될 가능성, 즉 질환이 발현될, 즉 정신지체가 나타날 가능성이 높다. CGG 염기의 반복횟수가 70회 미만이면 다음 세대에서 full mutation으로 증폭될 확률이 20% 미만이나, 80회 이상이면 증폭될 확률은 80% 이상이다. 그

러므로 이 유전 질환은 임상적 및 세포유전학적으로 정상인 남성 보인자 (NTM)로부터 시작되나 그 딸은 임상적 및 세포유전학 검사상에서 정상이고 그 손자대에 가서야 정신지체를 동반한 취약 X 증후군이 발현되게 된다.

정상 여성인 경우 2개의 X 염색체 중 불활성화 (inactivated)된 X 염색체에서는 cytosine의 메틸화 (methylation)가 이루어져 있으나, 활성화된 X 염색체에서는 메틸화를 찾을 수 없다. 취약 X 증후군의 환자에서는 활성화된 X 염색체 내 FMR1 유전자 부위 (CpG island)의 메틸화를 관찰할 수 있는데, 이는 CGG 염기 반복서열의 팽창에 의한 것으로 생각되고 있으며, 이에 의하여 FMR1 유전자의 발현이 억제된다. 즉, 취약 X 증후군에 이환된 환자의 경우, 활성화된 X 염색체에서도 비정상적인 메틸화가 일어남으로써 FMR1의 mRNA가 생산되지 않아 질병을 유발한다.

완전변이 (full mutation)된 남아에서는 거의 모두 정신지체가 있으나, 완전변이 (full mutation)된 여아에서는 1/3~1/2에서 정신지체가 있다 (Rousseau et al., 1991).

7. 분자유전학적 진단 방법

취약 X 증후군의 분자유전학적 양상이 밝혀짐에 따라, 현재는 분자유전학적 진단 방법이 취약 X 증후군의 표준 진단 방법으로 사용되고 있다.

현재 사용되고 있는 분자유전학적 진단 방법으로는 Southern blot analysis와 증합효소 연쇄반응 (PCR)이 있다. Southern blot analysis의 경우에는 CGG 반복 부위 인접 부위의 probe를 사용하여 band 양상을 분석하여 환자 및 보인자 여부를 판정한다 (Figure 1).

Southern blot analysis의 장점은 FMR1 유전자의 methylation 여부를 판정할 수 있다는 점이다. 이는 CGG 팽창이 어느 수준을 초과하면 FMR1 유전자 중 CpG island의 메틸화가 발생하여 FMR1 mRNA가 생산되지 않아 증상 (정신지체)이 발현된다는 현재의 개념에서 볼 때, full mutation이 일어났다는 결정적인 정보를 제공한다고 할 수 있다. 그러므로 실험상 메틸화 여부를 판정하기 위하여 methylation-sensitive 제한효소 (예 *EagI*)가 사용된다.

PCR 방법으로는 CGG 반복 부위를 증폭시켜 그 크기를 확인하여 환자, 보인자 및 정상 여부를 판정한다. 그러나 premutation인 경우 PCR에 의해서 진단될 수 있으나, full mutation인 경우는 PCR에 의해서는 진단되지 않을 수 있다.

II. 취약 X 증후군과 조기 폐경

1. 취약 X 증후군 보인자 (carrier) 여성에서 조기 난소부전증 (조기 폐경)의 발생 양상 및 빈도

취약 X 증후군 보인자인 여성에서 조기 폐경의 발생은 기대하지 않은 발현 양상으로서, 1990년대 초에 알려지게 되었다 (Shermann, 2000). Premutation인 보인자 여성만이 조기 폐경의 위험이 높은 것으로 밝혀졌으며 (Cronister et al., 1991; Schwartz et al., 1994; Partington et al., 1996; Allingham-Hawkins et al., 1999; Komman et al., 2002), full mutation인 보인자 여성과 이들의 보인자인 누이들은 조기 폐경의 위험도가 일반인과 동일한 것으로 보고되었다 (~1%) (Shermann, 2000).

Marozzi 등 (2000)은 premutation인 여성의 경우 조기 폐경의 발생 빈도는 6% (6/106)로서 일반인보다 유의하게 높다고 보고하였다. 그리고 Uzielli 등 (1999)은 premutation인 보인자 여성에서 조기 폐경

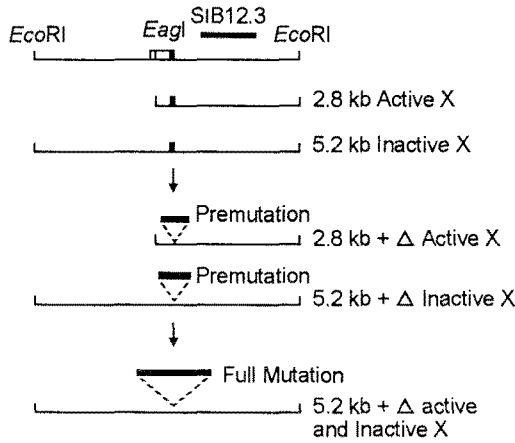


Figure 1. Schematic representation of FMR1 gene and its pattern of restriction fragments generated by double digestion with EagI and EcoRI. The shaded area indicates the site of CGG repeat expansion.

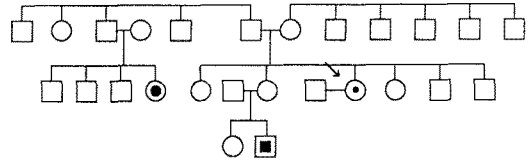


Figure 2. Pedigree of the identified Fragile X carrier.

- ◇ : patient (POF & fragile X carrier)
 - : male & female, respectively
 - : female carrier
 - : POF (female carrier?)
 - : mental retardation (affected male?)
- ☞ 환자의 조카 1명이 mental retardation, 사촌언니 1명이 POF 나타냄.
- ☞ 환자는 현재 친자식이 없고 입양한 양자 1명만 있음.
- ☞ 위 가계도에 나와 있지 않은 사람들 중에서 mental retardation과 POF를 나타낸 사람은 없음.

의 빈도는 18.8%라고 보고하였으며, full mutation인 여성을 조사한 바 모두 정상 난소 기능을 보였으며, full mutation인 여성 68명 모두에서 조기 폐경은 발생하지 않았다고 보고하였다.

취약 X 증후군 환자가 있는 가계의 폐경 전 여성들을 대상으로 한 연구에서 (Murray et al., 1998, 1999b), premutation 보인자인 여성은 full mutation 보인자와 이환되지 않은 대조군보다 혈중 FSH가 유의하게 증가되어 있음이 발견되었다.

또한 조기 폐경이 sporadic한 환자와 가족성인 환자 사이에는 폐경 연령이 유의한 차이가 보고되었다 (median: 31.0세와 37.5세) (Vegetti et al., 1998). Allingham-Hawkins 등 (1999)은 premutation 보인자인 여성 395명 중 16%가 조기 폐경을 보였다고 보고하였으며, Partington 등 (1996)은 이러한 여성들은 일반 여성보다 6~8년 일찍 폐경이 발생하며, 조기 폐경의 발생 빈도는 28%라고 보고하였다.

2. 조기 폐경 환자에서 취약 X 증후군 보인자의 빈도

Uzielli 등 (1999)은 조기 폐경을 지닌 108명 환자들을 조사한 바 이중 6.5%에서 FRAXA premutation을 지녔다고 보고하였다.

Vianna-Morgante 등 (1996)은 3세대에 걸쳐 6명이 조기 폐경에 이환된 가계를 조사하였는데 이중 조사한 3명 모두에서 FRAXA premutation이 발견되었고, 다른 1명도 취약 X 증후군에 이환된 남아를 출생한 것으로 보아 취약 X 증후군 보인자로 확인되었다고 보고하였다. 이러한 사실은 FRAXA premutation과 조기 폐경 발생이 non-random association이라는 것을 지지한다.

Conway 등 (1998)은 조기 폐경을 지닌 132명 환자들을 조사한 바, 조기 폐경의 가족력이 있는 가계의 경우 13% (3/23), 가족력이 없는 경우에는 단지 3% (3/106)에서 FRAXA premutation이 발견되었다고 보고하였다.

저자가 국내 다기관 공동 연구로서 한국인 원인 불명 조기 폐경 환자들을 대상으로 조사한 바 대상 83명 중 3명 (3.6%)에서 FRAXA premutation이 발견되었으며, 이중 한 환자는 가계력상 조기 폐경

이 발생된 경우가 1명이 더 있었으며 (Figure 2 참조), 환자의 조카 1명은 정신지체를 나타내었다. 연구 결과로 미루어 볼 때 정신지체를 나타낸 환자의 조카는 취약 X 증후군에 의한 정신지체일 가능성이 매우 높으나, 이전에 취약 X 증후군으로 진단받은 병력은 없었다.

3. 기 전

FRAXA premutation이 조기 폐경을 일으키는 기전은 현재로서는 밝혀져 있지 못하나, paternal genomic imprinting 효과가 보고되었다 (Hundscheid et al., 2000).

Hundscheid 등 (2000)은 부친으로부터 유래된 premutation의 경우의 조기 폐경 발생 빈도와 폐경 연령을 모체로부터 유래된 premutation 경우와 비교하였다. 부친으로부터 유래된 premutation시 조기 폐경의 발생 빈도는 28% (23/82)인 반면, 모친으로부터 유래된 premutation시는 단지 3.8% (1/27)였다. 그리고 부친으로부터 유래된 premutation시 폐경 연령이 모체인 경우 보다 유의하게 낮았다. 이들 연구자들은 이러한 현상은 paternal genomic imprinting effect에 의한다고 가정하였다.

그러나 Murray 등 (2000)과 Vianna-Morgante와 Costa (2000)는 이러한 genomic imprinting effect가 없다고 보고하였다.

III. 결 어

Fragile X premutation은 조기 난소부전증 (조기 폐경)의 원인이며, 원인 불명인 조기 폐경인 환자의 경우 fragile X premutation에 대한 검사를 요한다.

참 고 문 헌

- 최영민, 황도영, 최진, 박선희, 김석현, 양세원, 조수철, 문신용, 이진용. 한국인 취약 X 증후군 환자 및 보인자의 분자유전학적 양상과 진단. 대한산부회지 1996; 39: 854-64.
- 최영민, 황도영, 최진, 박성효, 노미경, 오선경, 구승엽, 서창석, 김석현, 양세원, 조수철, 김정구, 문신용, 이진용. 한국인 정신지체 환자에 있어서 취약 X 증후군의 빈도: 세포유전학적 및 분자유전학적 분석. 대한산부회지 1999; 42: 2458-64.
- 허창영, 최영민, 박성효, 윤병구, 이규섭, 나용진, 이병석, 류철희, 이화진, 설혜원, 오선경, 구승엽, 서창석, 김석현, 김정구, 문신용. 한국인 원인 불명 조기폐경 환자의 FMR1 유전자 양상. 대한산부회지 2003; 46(5): in press.
- 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.
- 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.
- Crawford DC, Acuna JM, Sherman S. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. Genetics in Medicine 2001; 3: 359-71.

- Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ. Heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. *Am J Med Genet* 1991; 38: 269-74.
- de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 660-7.
- Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67: 1047-58.
- Gerald PS. X-linked mental retardation and X chromosome marker. *N Engl J Med* 1980; 303: 696-7.
- Hagerman RJ, Wilson P, Staley LW, Lang KA, Fan T, Uhlhorn C, et al. Evaluation of school children at high risk for fragile X syndrome utilizing buccal cell FMR-1 testing. *Am J Med Genet* 1994; 51: 474-81.
- Hundscheid RDL, Sistermans EA, Thomas CMG, Braat DDM, Straatman H, Kiemeneij ALM, Oostra BA, Smits AP. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X permutations. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 413-8.
- Kornman L, Chambers H, Nisbet D, Liebelt J. Preconception and antenatal screening for the fragile site on the X-chromosome (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update software, UK, 2002.
- Lubs H. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 231-44.
- Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, Tibiletti MG, Testa G, Crosignani PG, Ginelli E, Meneveri R, Dalpra L. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod* 2000; 15: 197-202.
- Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psych* 1943; 6: 154-7.
- Murray A, Ennis S, Morton N. No evidence for parent of origin influencing premature ovarian failure in fragile X premutation carriers. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 253-4.
- Murray A, Webb J, Grimley S, Conway G, Jacobs P. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure. *J Med Genet* 1998; 35: 637-40.
- Murray A, Webb J, MacSwiney F, Shipley EL, Morton NE, Conway GS. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum Reprod* 1999; 14: 1217-8.
- Nussbaum RL, Ledbetter DH. The fragile X syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1989: 327.
- Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097-102.
- Partington MW, Moore DY, Turner GM. Confirmation of early menopause in fragile X carriers. *Am J Med Genet* 1996; 64: 370-2.
- Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of permutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1006-18.
- Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, et al. Obstetrical and

- gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study. *Am J Med Genet* 1994; 51: 400-2.
- Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE, Froster-Iskenius U, Howard-Peebles PN, Nielsen KB, et al. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985; 69: 289-99.
- Shermann SL. Premature ovarian failure among fragile X premutation carriers: parent of origin effect? *Am J Hum Genet* 2000; 67: 11-3.
- Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977; 197: 265-6.
- Thake A, Todd J, Webb T, Bunday S. Children with the fragile X chromosome at schools for the mildly mentally retarded. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 711-9.
- Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-7.
- Uzielli GML, Guarducci S, Lapi E, Cecconi A, Ricci U, Ricotti G, et al. Premature ovarian failure (POF) and fragile X premutation females: from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data. *Am J Med Genet* 1999; 84: 300-3.
- Vegetti W, Grazia Tibiletti M, Testa G, DeLauretis Y, Alagna F, Castoldi E, Taborelli M, Motta T, Bolis PF, Dalpra L, Crosignani PG. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis of 71 cases. *Hum Reprod* 1998; 13: 1796-800.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-14.
- Vianna-Morgante AM, Costa SS. Premature ovarian failure is associated with maternally and paternally inherited premutation in Brazilian families with fragile X. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 254-5.
- Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pares AS, Verreschi IT. FRAXA premutation is associated with premature ovarian failure. *Am J Med Genet* 1996; 64: 373-5.
- Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 1991; 252: 1179-81.