

한국 불임 여성에서 난포자극호르몬 수용체 유전자형과 체외수정 및 배아이식술 임상 결과와의 관련성

관동대학교 의과대학 제일병원 생식생물학 및 불임연구실¹, 산부인과학교실²

문미혜¹ · 최혜원¹ · 김민지¹ · 이형송¹ · 차선화² · 송인옥² · 궁미경² · 전진현^{1*}

Relationship between FSH Receptor Genotype and Clinical Outcomes of IVF-ET in Infertile Korean Women

Mi-Hye Moon¹, Hye Won Choi¹, Min Jee Kim¹, Hyoung-Song Lee¹, Sun Hwa Cha²,
In Ok Song², Mi Kyoung Koong², Jin Hyun Jun^{1*}

¹Laboratory of Reproductive Biology & Infertility, ²Department of Obstetrics and Gynecology,
Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: The purposes of this study were to determine the distribution of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) genotypes in infertile Korean women and to evaluate the relationship between FSHR genotypes and clinical outcomes of IVF-ET cycles.

Methods: Genomic DNA was extracted from peripheral blood in 1,020 of infertile Korean women. Genotypes of FSHR at Thr307Ala (T/A) and Asn680Ser (N/S) were screened by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. Clinical outcomes related to the genotypes of FSHR were evaluated in IVF-ET cycles (n=302) with controlled ovarian hyperstimulation (COH) of infertile women under 40 years old.

Results: In a population of 1,020 infertile Korean women, the frequency of TT/NN, TA/NS and AA/SS for the major variant Thr307Ala and Asn680Ser was 44.80%, 41.96% and 10.49%, respectively. There was no significant difference in characteristics of ovarian response and clinical pregnancy rate among the major genotypes of FSHR in IVF-ET cycles with COH. However, implantation rate of AA/SS patients was significantly higher than that of TT/NN patients (24.5% vs 15.7%, p<0.05).

Conclusion: This study showed that FSHR genotype was not directly associated with ovarian response in IVF-ET cycles with COH. The relationship between clinical outcomes and FSHR genotypes of patients should be substantiated by further studies.

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(1): 69-76.]

Key Words: Follicle-stimulating hormone receptor (FSHR), Genotype, Controlled ovarian hyperstimulation (COH), Ovarian response, Clinical outcomes

인간의 체외수정 및 배아이식술에서 많은 수의 난자를 획득하여 임신 성공률을 높이기 위해 난포 자극호르몬 (follicle-stimulating hormone, FSH)을 사용한 과배란 유도 (controlled ovarian hyperstimulation,

COH)를 시행하고 있다. 이러한 난포자극호르몬은 표적세포 표면의 난포자극호르몬 수용체 (follicle-stimulating hormone receptor, FSHR)와 결합하여 과립 세포에서 에스트로겐 생성을 증가시켜 난포의 성장과 자궁의 착상 환경을 조절하는 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.^{1~4}

체외수정 및 배아이식술의 과배란 유도 과정에서 투여되는 난포자극호르몬에 대한 난소의 반응

주관책임자: 전진현, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19,
제일병원 생식생물학 및 불임연구실
Tel: (02) 2000-7592, Fax: (02) 2265-5621
e-mail: junjh55@hanmail.net

*본 연구는 Organon 사의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

은 개인별로 각기 다르기 때문에 난소의 반응 정도를 예측에 대한 필요성이 대두되었다. 과배란 유도 과정에서 여러 가지 원인에 의해 난소의 저반응 혹은 난소과자극 증후군이 나타날 수도 있다. 현재까지 제안된 여러 예측 표지 인자 가운데 기저 혈중 난포자극호르몬 (basal FSH)의 농도가 가장 유용하게 사용되고 있으며, 이외에도 inhibin-B, anti-Mullerian hormone, 환자의 나이, 난소의 크기 등이 제시되고 있으며, 유전적, 환경적 요인들도 난소 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{5~12}

근래에 활발히 진행되고 있는 난포자극호르몬 수용체 유전자 다형성 (FSHR polymorphism)에 대한 연구들에서 난포자극호르몬의 투여에 따른 난소의 반응과 체외수정 및 배아이식술에서의 임상 결과가 이 수용체 (FSHR)의 유전자형과 관련성이 제기되고 있다.^{13~18} 이러한 난포자극호르몬 수용체의 유전자 다형성 중 Thr307Ala는 307번째 코돈 (codon)의 시토신 (C)이 구아닌 (G)으로 바뀌어 단백질 합성 시 트레오닌 (Thr)이 아닌 알라닌 (Ala)으로 합성되며, Asn680Ser의 경우는 680번째 코돈의 아데닌 (A)이 구아닌 (G)으로 바뀌어 아스파라긴 (Asn) 대신 세린 (Ser)으로 단백질을 합성되게 된다. 이에 따라 난포자극호르몬 수용체의 307번째 코돈의 유전자형을 Thr/Thr과 Thr/Ala 그리고 Ala/Ala으로 구분할 수 있고, 680번째 코돈의 유전자형을 Asn/Asn과 Ser/Ser 그리고 Asn/Ser으로 구분할 수 있다. 이러한 난포자극호르몬 수용체의 유전자형에 따라 같은 기간 동안 동일한 양의 난포자극호르몬을 투여했을 때 각기 다른 난소의 반응 정도를 보일 뿐만 아니라 혈중 에스트라디올 수치에서도 차이를 나타낸다고 보고하고 있다.^{15,17,18} 따라서 체외수정을 위한 과배란 유도를 시작하기 이전에 각 환자의 난포자극호르몬 수용체의 유전자형을 확인하여 난소의 반응을 예측하고 적절한 호르몬 투여 용량을 결정할 수 있다면, 저반응 또는 난소과자극 증후군 및 관련 합병증 등을 예방할 수 있으며, 이는 중요한 임상적 의의를 갖는다고 할 수 있다.

이에 본 연구에서는 한국 불임 여성의 난포자극호르몬 수용체 유전자형의 분포 빈도를 파악하고, 체외수정 시술에서 난포자극호르몬 수용체 유전자형에 따른 과배란 유도 과정에서의 난소 반응과 각종 임상 결과와의 관련성을 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 제일병원 아이소망센터에 내원한 여성 불임 환자 1,020명을 대상으로 난포자극호르몬 수용체의 유전자형, 즉 Thr307Ala과 Asn680Ser을 조사하였으며, 이들 중에서 과배란 유도와 체외수정 시술을 시행한 302주기에서의 임상 결과를 이들의 유전자형에 따라 비교하였다. 임상 결과는 여성 환자의 나이가 40세 미만인 경우만을 포함하였으며, 착상전 유전진단을 시행한 경우는 제외하였다.

2. Genomic DNA의 분리

연구대상자의 말초혈액을 항응고제 EDTA가 처리된 유리관에 채취한 후 2700 rpm으로 10분간 원심분리하고 백혈구 세포층만을 분리하여 DNA 추출 전까지 -20℃에 보관하였다. Genomic DNA는 Aquapure genomic DNA blood kit (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하여 추출하였으며, 종합효소연쇄반응을 수행하기 전까지 -20℃에 보관하였다.

3. 난포자극호르몬 수용체의 유전자형 분석을 위한 종합효소연쇄반응

종합효소연쇄반응 (PCR)은 PCR buffer [10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂], 0.2 mM dNTPs (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), 10 pmol primers (Bioneer, Daejeon, Korea; Table 1), 0.5 IU Neotherm DNA polymerase (Genecraft Co., Munster, Germany) 그리고 50~100 ng의 환자 genomic DNA를 혼합하여 최종 20 μL의 반응액에서 수행하였다. GeneAmp PCR system 2700 (Applied

Table 1. Sequences of oligonucleotide primers and PCR product size

Name	Sequences	Product size
FSHR-307	Forward 5'-CAAATCTATTTTAAGGCAACAAGAAGTTGATTATATGCCTCAG-3'	364 bp
	Reverse 5'-GTAGATTCCAATGCAGAGATCA-3'	
FSHR-680	Forward 5'-TTTGTGGTCATCTGTGGCTGC-3'	520 bp
	Reverse 5'-CAAAGGCAAGGACTGAATTATCATT-3'	

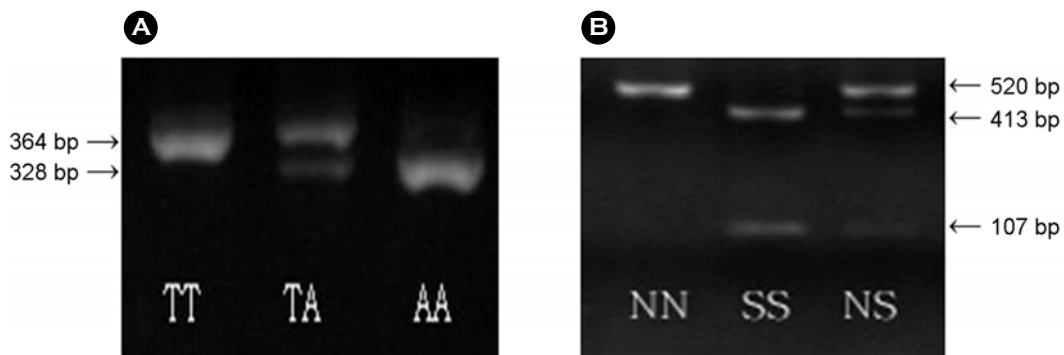


Figure 1. Genotype determination by restriction fragment length polymorphism analysis of the *FSHR* gene. Following PCR amplification, digestions of each PCR product were carried out with the restriction enzymes *Bsu36I* (A) and *BsrI* (B) to distinguish the Thr307Ala and Asn680Ser, respectively. The sizes of the digested products for each restriction enzyme which allow the individual's genotype to be determined are written in 'Methods and Materials'.

Biosystems, Foster City, CA, USA)에서 처음 95°C에서 5분간 반응한 후, 94°C에서 40초, 65°C에서 40초, 72°C에서 50초의 주기를 40회 반복한 후 최종적으로 72°C에서 10분간 반응시켰다. 반응이 끝난 PCR 산물은 2% agarose gel 전기영동으로 FSHR-307과 FSHR-680 부위에 대한 증폭 여부를 확인하였다.

4. 제한효소 단편길이 다형성 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 분석

증폭된 FSHR-307 PCR 산물과 FSHR-680 PCR 산물을 각각 제한효소 *Bsu36I*와 *BsrI* (New England Biolabs Inc., Ipswich, USA)로 각각 37°C와 65°C에서 2시간 동안 처리한 후 3% agarose gel에서 전기영동하여 그 양상을 분석하였다.

FSHR-307 유전자형은 증폭된 364 bp의 PCR 산물에 *Bsu36I*를 처리하였을 때 364 bp의 band만 존재 시 Thr/Thr (TT) 유전자형으로, 328 bp와 36 bp의 band만 존재 시 Ala/Ala (AA) 유전자형으로, 364 bp

외에 328 bp와 36 bp band가 동시에 존재 시 Thr/Ala (TA) 유전자형으로 판정하였다. FSHR-680 유전자형의 경우, 증폭된 520 bp의 PCR 산물에 *BsrI*를 처리하였을 때 520 bp의 band만 존재 시 Asn/Asn (NN) 유전자형으로, 413 bp와 107 bp의 band만 존재 시 Ser/Ser (SS) 유전자형으로, 520bp 외에 413 bp와 107 bp band가 존재 시 Asn/Ser (NS) 유전자형으로 판정하였다 (Figure 1).

5. 과배란 유도 및 임상 결과 확인

과배란 유도는 gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist (Suprafact, Aventis, France, 또는 Leucrin, Abbott, France) 또는 GnRH antagonist와 recombinant FSH (puregon, Organon, Netherland 또는 Gonal-F, Serono, Switzerland) 또는 highly purified FSH (Metrodin, Serono, Switzerland) 및 human menopausal gonadotropin (Pergonal, Serono, Switzerland)을 사용하였다. 초음파 상에서 직경 18 mm 이상의 난포가 2

개 이상일 때, human chorionic gonadotropin (hCG; Pregnyl, Serono, Switzerland) 10,000 IU를 주사하였고, hCG 투여 35~36시간 후 질식 초음파를 이용하여 난자를 채취하였다. 회수된 난자는 10% Human Serum Albumin (HSA)가 첨가된 G-Fert™ 배양액 (Vitrolife, Sweden)에서 4~6시간 배양 후 일반적인 체외수정을 시도하거나 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)을 시행하여 수정을 유도하였다. 경우에 따라서는 일반적인 체외수정과 세포질내 정자주입술을 병행하는 분할 수정법을 적용하기도 하였다.¹⁹ 체외수정 후 16~18시간에 전핵 형성 유무로 수정을 확인하였다. 수정된 배아는 3~5일 간 GIII series (Vitrolife, Sweden)의 G1, G2 배양액에서 체외배양하여 자궁 내 이식을 실시하였다.

임신의 확인은 배아이식 후 12일째 혈중 β-hCG가 5 mIU/ml 이상이고, 추적 검사에서 지속적인 상승을 보이며, 임신 5~6주 사이에 태낭 (gestational sac)이 확인되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하였다. 이식한 배아에 대한 태낭의 비율로 착상률을 계산하였다. 임신 후 추적 조사를 통해 분만 결과를 확인하였다.

6. 통계 분석

통계적인 분석은 Student's t-test와 chi-square test를 이용하였으며, p<0.05인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

총 1,020명의 여성 환자들을 대상으로 난포자극호르몬 수용체의 Thr307Ala와 Asn680Ser의 유전자형 빈도를 조사해본 결과 97.25% (992/1,020)가 Thr307-Asn680과 Ala307-Ser680으로 연관되어 있었다. 주요 유전자형으로 TT/NN 군이 44.80% (n=457), TA/NS 군이 41.96% (n=428) 그리고 AA/SS 군이 10.49% (n=107)의 분포로 조사되었다. 소수 유전자형을 가지고 있는 28명 (2.75%)의 경우는 TA/NN 군이 1.86% (n=19), AA/NS 군이 0.29% (n=3), TT/NS

Table 2. Distribution of FSH receptor (FSHR) genotypes in infertile Korean women

	FSHR genotypes (307/680)	No. of infertile women	%
Major genotypes	TT/NN	457	44.80
	TA/NS	428	41.96
	AA/SS	107	10.49
Subtotal		992	97.25
Minor genotypes	TA/NN	19	1.86
	AA/NS	3	0.29
	TT/NS	3	0.29
	AA/NN	2	0.20
	TA/SS	1	0.10
Subtotal		28	2.74
Total		1,020	100.0

군이 0.29% (n=3), AA/NN 군이 0.20% (n=2), 그리고 TA/SS 군이 0.10% (n=1) 빈도의 유전자형으로 확인되었다 (Table 2).

체외수정 및 배아이식술을 위한 302주기의 과배란 유도에서 환자의 평균 나이는 33.1±3.2세였으며, 평균 14.2±9.4개의 난자를 채취하여 275주기 (91.1%)에서 평균 3.3±0.9개의 배아를 이식하였다. 전체적인 임상적 임신율, 착상률과 분만율은 각각 38.2% (105/275), 17.7% (161/910), 31.6% (87/275)를 나타내었다.

과배란 유도에서 각각의 유전자형에 따른 난소 반응과 임상 결과는 Table 3에 요약하였다. 각 군간에 대상 환자의 나이는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 난소 반응에 관련된 사용한 난포자극호르몬의 용량과 이에 따른 혈중 에스트라디올의 농도와 채취된 난자의 수 등에서도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 과배란 유도 과정에서 에스트라디올 농도가 3000 pg/mL 이상을 나타낸 고반응군과 1000 pg/mL 이하를 나타낸 저반응군의 빈도는 TT/NN 유전자형에서 각각 26.3%와 19.6% 그리고 TA/NS 유전자형에서 각각 25.2%와 12.6%로

Table 3. Characteristics and clinical outcomes according to the genotypes of FSH receptor in IVF-ET cycles with controlled ovarian hyperstimulation

	Genotypes of FSH receptor		
	TT/NN	TA/NS	AA/SS
No. of OPU cycles	148	119	35
Mean age of OPU cycles	32.9±3.2	33.5±3.3	32.2±3.0
Dosage of gonadotrophin used (IU)	2606.3±1160.7	2638.4±1012.4	2601.5±1815.3
Peak estradiol concentration (pg/mL)	2270.3±1555.0	2090.2±1286.9	2673.3±1091.9
No. of high response (> 3000 pg/mL of estradiol) cycles (%)	39/148 (26.3)	30/119 (25.2)	12/35 (34.3)
No. of poor response (< 1000 pg/mL of estradiol) cycles (%)	29/148 (19.6)	15/119 (12.6)	10/35 (28.6)
Mean no. of retrieved oocytes	15.1±10.2	12.9±8.1	14.3±9.8
Fertilization rate per oocyte (%)	1349/2240 (60.2)	860/1537 (55.9)	306/501 (61.1)
Mean fertilization rate	68.6±22.1%	65.3±26.6%	70.1±22.9%
No. of ET cycles (%)	132 (89.2)	110 (92.4)	33 (94.3)
Mean no. of transferred embryos	3.3±0.9	3.3±0.8	3.2±0.8
Mean age of ET cycles	32.8±3.2	33.6±3.3	32.2±3.0
Clinical pregnancy rate per ET (%)	45/132 (34.1)	44/110 (40.0)	16/33 (48.5)
Implantation rate per transferred embryos (%)	69/439 (15.7) ^a	66/365 (18.0)	26/106 (24.5) ^b
Delivery rate per ET (%)	37/132 (28.0)	35/110 (31.8)	15/33 (45.5)

^{a vs b} Significant difference ($p < 0.05$).

비슷하였으며, AA/SS 유전자형에서는 각각 34.3%와 28.6%로 다소 높은 경향이 있었다 (Table 3).

체외수정에서의 수정률도 유전자형에 따라 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 이식된 배아 수도 차이가 없었다. 배아이식 후 임신율과 분만율은 AA/SS 유전자형에서 각각 48.5%와 45.5%로 TT/NN 유전자형의 34.1%와 28.0% 그리고 TA/NS 유전자형의 40.0%와 31.8%에 비해 다소 높았지만 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 AA/SS 유전자형 환자에서의 착상률이 TT/NN에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다 (24.5% vs 15.7%, $p < 0.05$; Table 3).

고 찰

대부분의 체외수정 및 배아이식술에서 다수의 난자를 얻기 위해 난포자극호르몬이 광범위하게 사용되고 있으며, 난포자극호르몬을 사용한 과배란 유도에서 난소 반응은 개인 혹은 인종에 따라 많은 차이를 나타낼 수 있다. 따라서 과배란 유도에서의 난소 반응을 예측할 수 있는 요인을 찾고자 하는 많은 연구들이 수행되었으며, 그 중 여성의 나이, 기저 혈중 난포자극호르몬 수치, 난포의 수 및 난소의 크기 등이 과배란 유도 시 난소 반응의 지표로 이용되고 있다.^{5~7,11} 최근 이 밖에도 난포자극호르몬의 자극에 대해 혈청 inhibin-B와 anti-Mullerian 호르몬의 농도가 과배란 유도 시 난소의 반응과 관

연성이 있다는 결과도 보고되고 있다.¹⁰ 임상적으로 난소 반응을 정확하게 예측할 수 있다면, 과배란 유도 방법과 난포자극호르몬의 초기 투여량 결정에 많은 도움이 될 수 있다.

근래에 난포자극호르몬 수용체의 유전자형과 난소 반응과의 관련성에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 몇몇의 연구들에서 난포자극호르몬 수용체의 유전자형에 따라 생리 주기와 난포자극호르몬에 대한 반응 정도가 상이하게 나타남을 보고하고 있으며,^{14~18} 과배란 유도 과정에서의 난소과자극 증후군과의 관련성에 대해서도 가설을 제시하고 있다.²⁰ 그러나 Sudo 등과 Klinkert 등에 의해 수행된 난구세포에서의 난포자극호르몬에 대한 직접적인 연구 결과에서는 각각의 유전자형에 따른 cAMP 농도의 변화에는 차이가 없음이 보고되었다.^{21,22} 이에 반해서 독일의 Simoni 교수 연구팀의 다양한 연구 결과들에서는 임상적으로 난포자극호르몬 수용체의 유전자형에 따라 난소 반응이 차이가 있음이 지속적으로 보고되고 있으므로,^{23,24} 보다 명확한 결론을 내리기 위해서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

난포자극호르몬 수용체의 유전자형에 따른 난소의 반응은 분자적 측면의 여러 가설들로 설명되고 있다. 유전자형에 세포 표면의 수용체의 친화성과 활성화도 그리고 신호 전달 과정에서 변화가 나타날 수 있고, 이는 유전자 발현과 인산화 조절을 포함한 주변의 여러 가지 변화를 유발할 수 있다.^{25~27} 특히 본 연구에서의 난포자극호르몬 수용체의 유전자형에 따라 변화되는 아미노산인 아스파라긴은 해당 과정을 통해 수용체의 발현이 촉진되지만, 세린은 인산화 과정을 촉진하는 등 수용체의 이러한 변이가 표적세포의 호르몬 활성화에 영향을 미칠 수 있다는 연구 결과들과 관련이 있을 수 있다.²⁵

근래의 난포자극호르몬 수용체의 유전자형 빈도에 대한 연구들에서 지역과 인종에 따라 그 빈도가 상이하게 나타나고 있음을 Klinkert 등의 연구에서 보고하였다.²² 대표적인 유전자 다형성을 나타내는 680번째 코돈의 유전자형에서 유럽인들에

서는 Asn/Asn의 빈도가 16~38%를 Ser/Ser의 빈도가 17~39%를 나타내는 반면, 동양의 일본인에서는 Asn/Asn 빈도가 41%, Ser/Ser의 빈도가 12%로 보고되었다.²¹ 국내에서 2004년에 보고된 172명을 대상으로 한 연구에서는 Asn/Asn 빈도가 42%, Ser/Ser의 빈도가 11%로 보고된 바 있다.²⁸ 본 연구에서도 Asn/Asn 빈도가 45%, Ser/Ser의 빈도가 11%로 나타나 일본인과 기존의 국내 연구와 유사한 빈도를 보여주고 있다. 이상의 결과들을 요약해 보면 동양인에서 유럽인에 비해 상대적으로 Asn/Asn 빈도가 높고, Ser/Ser의 빈도가 낮음을 알 수 있다.

국내에서 수행된 난포자극호르몬 수용체 유전자형에 따른 과배란 유도와 체외수정 시술에서의 임상 결과에 대한 연구에서 Asn/Asn 유전자형의 환자들에서 Ser/Ser 유전자형에 비해 통계적으로 유의하게 많은 수의 채취 난자와 높은 임상적 임신율을 보고되었다.^{28,29} 그러나 최근 네덜란드에서 수행된 연구에서는 Ser/Ser 유전자형의 환자들에서 Asn/Asn 유전자형에 비해 통계적으로 유의하게 높은 임신율과 착상률을 나타내고 있다.²¹ 본 연구에서는 네덜란드의 결과와 유사하게 Ser/Ser 유전자형에서 통계적으로 유의하게 높은 착상률을 나타내었다. 이렇게 상이한 결과에 대해서는 향후 추가적인 연구를 통해 보다 명확한 결론을 제시해야 될 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 비교적 많은 수 (n=1,020)의 한국 여성에서 난포자극호르몬 수용체의 유전자형 빈도를 확인하였으며, 대표적인 세 가지 TT/NN (44.80%), TA/NS (41.96%) 그리고 AA/SS (10.49%) 유전자형에 따른 과배란 유도 과정에서 난소 반응 양상의 비교에서는 통계적으로 의미있는 결과를 얻지는 못하였다. 그러나 각각의 유전자형에 따라 난소 반응과 임상 결과가 다소 차이가 나타남을 확인할 수 있었으며, 이에 대한 추가적인 연구를 통해 한국 불임 여성의 난포자극호르몬 수용체 유전자형에 따른 적절한 과배란 유도 방법 개발하고, 보다 명확하게 임상 결과와의 관련성을 밝히고자 한다.

참 고 문 헌

1. Wheeler C, Ben-Rafael Z, Benjamini Y, Blasco L, Flickinger G, Tureck RW, et al. Repetitive ovarian response to gonadotropin stimulation in an in vitro fertilization program. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 152-5.
2. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18: 71-106.
3. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 84-90.
4. Macklon NS, Stouffer RL, Guidice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006; 27: 170-207.
5. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-4.
6. Gurgan T, Urman B, Yarali H, Duran HE. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol. *Fertil Steril* 1997; 68: 483-7.
7. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2341-6.
8. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: prediction good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril* 2001; 76: 1185-9.
9. Nahum R, Shifren JL, Chang Y, Leykin L, Isaacson K, Toth TL. Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF-is it a better predictor than age and FSH? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 151-5.
10. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 1248-53.
11. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
12. Verberg MF, Eijkemans MJ, Macklon NS, Heijnen EM, Fauser BC, Broekmans FJ. Predictors of low response to mild ovarian stimulation initiated on cycle day 5 for IVF. *Hum Reprod* 2007; 22: 1919-24.
13. Liu JY, Gromoll J, Cedars MI. Identification of allelic variants in the follicle-stimulating hormone receptor genes of females with or without hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1998; 70: 326-31.
14. Simoni M, Gromoll J, Höppner W, Kamischke A, Krafft T, Stähle D, et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 751-5.
15. Mayorga MP, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3365-9.
16. Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 413-21.
17. De Castro F, Ruiz R, Montoro L, Perez-Hernandez D, Sanchez-Casas Padilla E, Real LM, et al. Role of follicle stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2003; 80: 571-6.
18. Behre HM, Greb RR, Mempel A, Sonntag B, Kiesel L, Kaltwasser P, et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 451-6.
19. 홍승범, 박동욱, 신미라, 최수진, 이선희, 송인옥 등. 정산 정자 소견을 나타내는 불임 부부에서 일반적인 체외수정과 세포질내 정자주입술을 병행하는 분할 수정법의 효용성. *대한생식의학회지* 2007; 34: 305-12.
20. Daelemans C, Smits G, de Maertelaer V, Costagliola S, Englert Y, Vassart G, et al. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6310-5.

21. Sudo S, Kudo M, Wada S, Sato O, Hsueh AJ, Fujimoto S. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 893-9.
22. Klinkert E, te Velde E, Weima S, van Zandvoort P, Hansen R, Nilsson P, et al. FSH receptor genotype is associated with pregnancy but not with ovarian response in IVF. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 687-95.
23. Laven JS, Mulders AG, Suryandari DA, Gromoll J, Nieschlag E, Fauser BC, et al. Follicle stimulating hormone receptor polymorphisms in women with normogonadotropic anovulatory infertility. *Fertil Steril* 2003; 80: 986-92.
24. Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J, Sonntag B, Nieschlag E, Kiesel L, Simoni M. A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4866-72.
25. Davis D, Liu X, Segaloff DL. Identification of the sites of N-linked glycosylation on the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor and assessment of their role in FSH receptor function. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 159-70.
26. Ulloa-Aguirre A, Timossi C. Structure-function relationship of follicle-stimulating hormone and its receptor. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 260-83.
27. Barrios-De-Tomasi J, Timossi C, Merchant H, Quintanar A, Avalos JM, Andersen CY, et al. Assessment of the in vitro and in vivo biological activities of the human follicle-stimulating isohormones. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186: 189-98.
28. 윤지성, 최영민, 임경실, 허창영, 가영제, 정재훈 등. 체외수정 시술시 난포자극호르몬 수용체 유전자 다형성이 과배란 유도 및 임신 결과에 미치는 영향. *대한불임학회지* 2004; 31: 133-9.
29. Jun JK, Yoon JS, Ku S-Y, Choi YM, Hwang KR, Park SY, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET. *J Hum Genet* 2006; 51: 665-70.

= 국문초록 =

목적: 본 연구에서는 한국 불임 여성의 난포자극호르몬 수용체 유전자형의 분포 빈도를 파악하고, 체외수정 시술에서 난포자극호르몬 수용체 유전자형에 따른 과배란 유도 과정에서의 난소 반응과 각종 임상 결과와의 관련성을 알아보려고 하였다.

연구방법: 연구대상은 제일병원에 내원한 여성 불임 환자 1,020명을 대상으로 난포자극호르몬 수용체의 유전자형, 즉 Thr307Ala (T/A)과 Asn680Ser (N/S)을 조사하였으며, 이들 중에서 과배란 유도와 체외수정 및 배아이식술을 시행한 302주기에서의 임상 결과를 이들의 유전자형에 따라 비교하였다.

결과: 대상 환자에서 난포자극호르몬 수용체의 Thr307Ala와 Asn680Ser의 유전자형 빈도는 TT/NN 군이 44.80% (n=457), TA/NS 군이 41.96% (n=428) 그리고 AA/SS 군이 10.49% (n=107)의 분포로 조사되었다. 과배란 유도에서의 각 유전자형에 따른 대상 환자의 나이, 난소 반응에 관련된 사용한 난포자극호르몬의 용량과 이에 따른 혈중 에스트라디올의 농도와 채취된 난자의 수 등에서 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그러나 배아이식 후 AA/SS 유전자형 환자에서의 착상률이 TT/NN에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다 (24.5% vs 15.7%, p<0.05)

결론: 대표적인 세 가지 TT/NN, TA/NS 그리고 AA/SS 유전자형에 따른 과배란 유도에서의 난소 반응은 통계적으로 의미있는 차이를 나타내지 않았다. 그러나 각각의 유전자형에 따라 난소 반응과 임상 결과가 다소 차이가 나타남을 확인할 수 있었으며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심단어: 난포자극호르몬 수용체, 유전자형, 과배란 유도, 난소 반응, 임상 결과
